

YAMA-113



PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of: Nishitani et al

Serial No.: 0 7 / 929,961

Group No.: 1205

Filed: August 14, 1992

Examiner:

For: A PYRROLIDYLTHIOCARBAPENEM DERIVATIVE

Commissioner of Patents and Trademarks

Washington, D.C. 20231

TRANSMITTAL OF CERTIFIED COPY

Attached please find the certified copy of the foreign application from which priority is claimed for this case:

Country : Japan

Application Number : 4-035366

Filing Date : February 21, 1992

Reg. No. 26,725

Tel. No. (216) 621-1113

SIGNATURE OF ATTORNEY

Neil A. DuChez

Type or print name of attorney

1621 Euclid Avenue - 19th Fl.

P.O. Address

Cleveland, Ohio 44115

NOTE: The claim to priority need be in no special form and may be made by the attorney or agent if the foreign application is referred to in the oath or declaration as required by § 1.63.

CERTIFICATE OF MAILING (37 CFR 1.8a).

I hereby certify that this paper (along with any paper referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Commissioner of Patents and Trademarks, Washington, D.C. 20231.

Date: December 3, 1992

Roberta A. Vasilakis

(Type or print name of person mailing paper)

(Signature of person mailing paper)

(Transmittal of Certified Copy [5-4])

(Translation)

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

This is to certify that the annexed is a true copy
of the following application as filed with this Office.

Date of Application: August 20, 1991

Application Number : Heisei 3
Patent Appln. No. 207972

Applicant(s) : SHIONOGI SEIYAKU KABUSHIKI
KAISHA

Wafer
of the
Patent
Office

August 21, 1992

Wataru ASO

Commissioner,
Patent Office

Seal of
Commissioner
of
the Patent
Office

Appln. Cert. Hei 04-049265

(Translation)

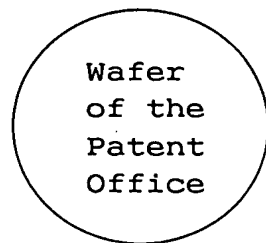
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

This is to certify that the annexed is a true copy
of the following application as filed with this Office.

Date of Application: February 21, 1992

Application Number : Heisei 4
Patent Appln. No. 035366

Applicant(s) : SHIONOGI SEIYAKU KABUSHIKI
KAISHA



August 21, 1992

Wataru ASO

Commissioner,
Patent Office

Seal of
Commissioner
of
the Patent
Office

Appln. Cert. Hei 04-049262

#3

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
事項と同一であることを証明する。

is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
his Office.

願年月日

of Application:

1991年 8月20日

願番号

ication Number:

平成 3年特許願第207972号

願人

ant (s):

塩野義製薬株式会社

1992年 8月21日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

麻生渡



【書類名】 特許願
【整理番号】 B061902
【提出日】 平成 3年 8月20日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D487/04
【発明の名称】 ピロリジルチオカルバペネム誘導体
【請求項の数】 5
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府和泉市青葉台49-16
 【氏名】 西谷 康宏
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府吹田市桃山台1-1 C-13-201
 【氏名】 入江 忠司
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府寝屋川市中神田町5-2
 【氏名】 西野 豊
【特許出願人】
 【識別番号】 000001926
 【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社
 【代表者】 吉利 一雄
【代理人】
 【識別番号】 100078282
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 山本 秀策
【代理人】
 【識別番号】 100069969
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 木村 進一

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001926]

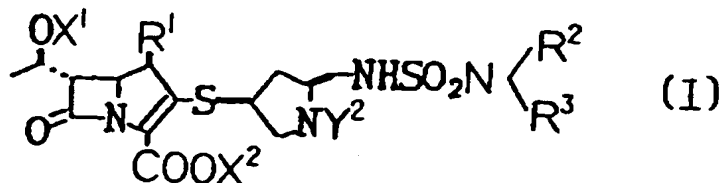
1. 変更年月日	1990年 8月23日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
氏 名	塩野義製薬株式会社

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】式 I で表されるピロリジルチオカルバペネム誘導体およびそれを含有する抗菌剤：

【化 1】



(式中、 R^1 は水素または低級アルキルであり、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して水素、低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、そして X^1 は水素、または水酸基の保護基であり、 X^2 は水素、またはカルボキシ基の保護基であり、そして、 Y^2 は水素またはアミノ基の保護基である)。

【効果】この化合物は広い抗菌スペクトルを有する。その抗菌効果を、既知のカルバペネム誘導体であるメロペネムおよびイミペネムと比較すると、一般に、グラム溶性菌に対してはメロペネムより強力であり、グラム陰性菌に対してはイミペネムより強力である。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000001926

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100078282

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区城見1丁目2番27号 クリスタルタワー13階

【氏名又は名称】 山本 秀策

【代理人】

【識別番号】 100069969

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区城見1丁目2番27号 クリスタルタワー13階 山本秀策特許事務所

【氏名又は名称】 木村 進一

【手数料の表示】

【納付方法】 予納

【予納台帳番号】 001878

【納付金額】 14,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9003004

【プルーフの要否】 要

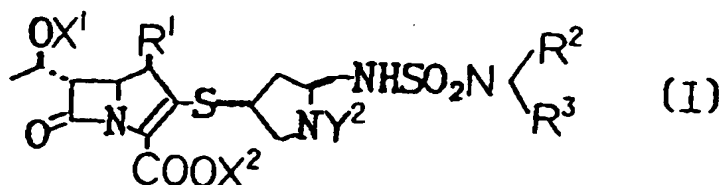
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピロリジルチオカルバペネム誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式Iで表されるピロリジルチオカルバペネム誘導体：

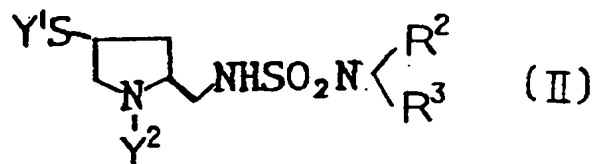
【化1】



(式中、 R^1 は水素または低級アルキルであり、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して水素、低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、もしくは R^2 と R^3 が窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式アミノ基を形成し、該環式アミノ基は更に1以上の酸素、硫黄および／または窒素原子を有していてもよく、また該環式アミノ基は置換されていてもよく、そして X^1 は水素、または水酸基の保護基であり、 X^2 は水素、またはカルボキシル基の保護基であり、そして、 Y^2 は水素またはアミノ基の保護基である)。

【請求項2】 式IIで表されるピロリジン誘導体：

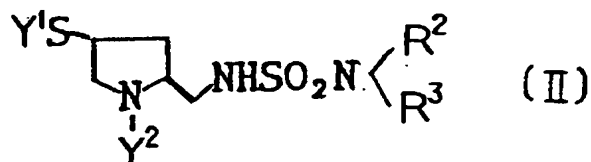
【化2】



(式中、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素、低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、もしくは R^2 と R^3 が窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式アミノ基を形成し、該環式アミノ基は更に1以上の酸素、硫黄および／または窒素原子を有していてもよく、また該環式アミノ基は置換されていてもよく、 Y^1 は水素、またはメルカプト基の保護基、そして、 Y^2 は水素、またはアミノ基の保護基である)。

【請求項3】4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸誘導体の4位の水酸基をメルカプト基に変換する工程；2位のカルボキシル基をヒドロキシメチル基に変換する工程；該ヒドロキシメチル基の水酸基をアミノ基に変換する工程；および該アミノ基をスルファモイル化する工程；を包含する、式IIで表されるピロリジン誘導体の製造方法：

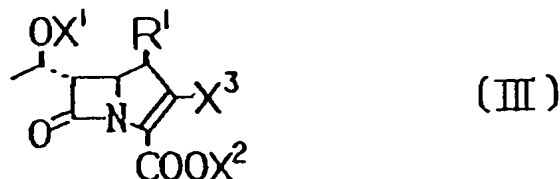
【化3】



(式中、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素、低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、もしくは R^2 と R^3 が窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式アミノ基を形成し、該環式アミノ基は更に1以上の酸素、硫黄および／または窒素原子を有していてもよく、また該環式アミノ基は置換されていてもよく、 Y^1 は水素、またはメルカプト基の保護基、そして、 Y^2 は水素、またはアミノ基の保護基である)。

【請求項4】式IIIで表されるカルバペネム誘導体に、請求項2のピロリジン誘導体を反応させて、請求項1のピロリジルチオカルバペネム誘導体を得る工程、を包含するピロリジルチオカルバペネム誘導体の製造方法：

【化4】



(式中、 R^1 は水素または低級アルキルであり、 X^1 は水素、または水酸基の保護基であり、 X^2 は水素、またはカルボキシル基の保護基であり、そして X^3 は水酸基の反応性エステルである)。

【請求項5】請求項1のカルバペネム誘導体を有効成分とする抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は広範囲の抗菌スペクトルを有する新規ピロリジルチオカルバペネム誘導体、該カルバペネム誘導体を含有する抗菌剤、該カルバペネム誘導体を製造するための中間体となる新規ピロリジン誘導体、および該ピロリジルチオカルバペネム誘導体およびピロリジン誘導体を製造する方法に関する。

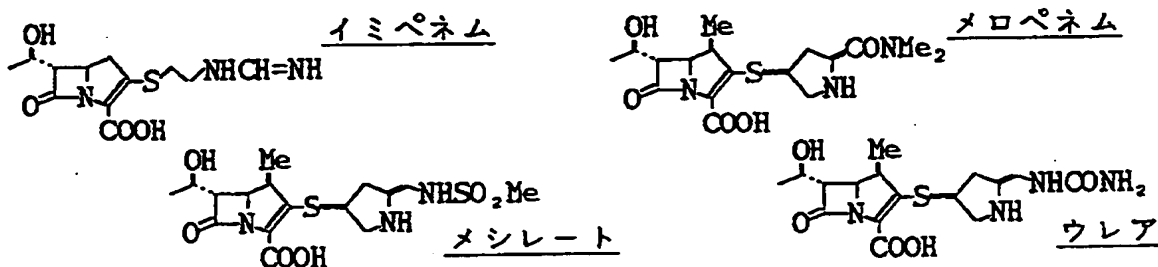
【0002】

【従来の技術】

β -ラクタム系抗生物質の一種であるカルバペネム類としては各種の化合物が知られている。例えば、次に示すイミペネム、メロペネムおよびメロペネムに対応するメシレート、ウレアなどが知られている。

【0003】

【化5】



【0004】

これらの化合物は広範囲の抗菌スペクトルを有し、グラム陽性菌およびグラム陰性菌のいずれにも効果がある。しかし、さらに広い抗菌スペクトルを有し、抗菌力の強いカルバペネム誘導体の開発が望まれていた。

【0005】

【発明の目的】

本発明の目的は、抗菌力が強く広範囲の抗菌スペクトルを有する新規カルバペネム誘導体および該カルバペネム誘導体を製造する方法を提供することにある。本発明の他の目的は、上記カルバペネム誘導体を製造するための中間体となる新

規ピロリジン誘導体および該ピロリジン誘導体を製造する方法を提供することにある。本発明のさらに他の目的は、上記カルバペネム誘導体を含む抗菌剤を提供することにある。

【0006】

【発明の構成】

本明細書における略号の意義を次に示す。

【0007】

B o c : t-ブトキシカルボニル

F t : フタリル

M e : メチル

M s : メタンスルホニル

N P r c : 保護アミノ基

P h : フェニル

P M B : p-メトキシベンジル

P m z : p-メトキシベンジルオキシカルボニル

P N B : p-ニトロベンジル

P n z : p-ニトロベンジルオキシカルボニル

T r : トリチル

T s : p-トルエンスルホニル。

【0008】

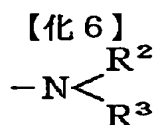
本明細書において、各基の好適な範囲は次の通りである。

【0009】

「低級アルキル」の炭素数は1～6であり、このようなアルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、i s o-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがある。この低級アルキルの炭素数は、好ましくは1～4である。最も好ましい低級アルキルは、メチルまたはエチルである。上記「アミノ基の保護基」または「水酸基の保護基」としては、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲノアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、トリアルキルシリル基などがある。上記低級アルコキシカルボニル基としては、t-

ブチルオキシカルボニルなどが；ハロゲノアルコキシカルボニル基としては、2-ヨウ化エチルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニルなどが；アラルキルオキシカルボニル基としては、ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニルなどが；トリアルキルシリル基としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリルなどがある。

【0010】



【0011】

で示される基の定義における飽和もしくは不飽和の環式アミノ基としては、窒素原子1個から4個、硫黄原子1個または2個、および／または酸素原子1個または2個を含む飽和もしくは不飽和の3員環から8員環の残基があり、好ましくは5員または6員複素単環基の残基である。それには、例えばピロリジン-1-イル、ピロール-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾール-1-イル、ピラゾリジン-1-イル、ピラゾール-1-イル、ピペリジノ、ジヒドロもしくはテトラヒドロピリジン-1-イル、ピペラリジノ、4位に置換基を有していてもよいピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノなどの基が挙げられ、これらの基は、次のような基の1個もしくはそれ以上、好ましくは1個または2個により置換されていてもよい。例えば、アミノ、保護されたアミノ、カルバモイル、低級アルキル、水酸基、保護された水酸基、低級アルコキシ、オキソ、低級アルキルスルホニル、ヒドロキシ低級アルキル、カルバモイル低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、ニトリルなどにより置換されていてもよい。さらにまた該環式アミノ基がイミダゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-1-イルまたはピペラジン-1-イルなどの基である場合には、そのイミノ部分は常用のイミノ保護基によって保護されていてもよい。カルボキシル基の保護基としては、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキ

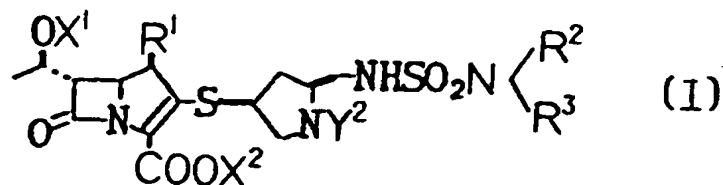
シメチル基、低級脂肪族アシルオキシシメチル基、1-低級アルコキシカルボニルオキシエチル基、アラルキル基、ベンズヒドリル基、フタリジル基などがある。上記低級アルケニル基としては、アリル、イソペンテニル、2-ブテニルなどが；ハロゲン低級アルキル基としては、2-ヨウ化エチル、2, 2, 2-トリクロロエチルなどが；低級アルコキシシメチル基としては、メトキシシメチル、エトキシシメチル、イソブトキシシメチルなどが；低級脂肪族アシルオキシシメチル基としては、アセトキシシメチル、プロピオニルオキシシメチル、ブチリルオキシシメチル、ピバロイルオキシシメチルなどが；1-低級アルコキシカルボニルオキシエチル基としては、1-メトキシカルボニルオキシエチル、1-エトキシカルボニルオキシエチルなどが；そして、アラルキル基としては、ベンジル、p-メトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、ジフェニルメチルなどがある。「メルカプト基の保護基」としては、アシル基、アリール置換低級アルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、トリチル、ベンズヒドリル）などがある。「水酸基の反応性エステル」としては、置換もしくは無置換のアリールスルホン酸エステル、低級アルカンスルホン酸エステル、ハロゲン低級アルカンスルホン酸エステル、ジアルキルリン酸エステル、ジアリールリン酸エステル、ハロゲン化合物などの化合物の残基が挙げられる、上記アリールスルホン酸エステルとしては、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、p-ニトロベンゼンスルホン酸エステル、p-ブロモベンゼンスルホン酸エステルなどがあり；低級アルカンスルホン酸エステルとしては、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステルなどがあり；ハロゲン低級アルカンスルホン酸エステルとしては、トリフルオロメタンスルホン酸エステルなどがあり；ジアルキルリン酸エステルとしては、ジエチルリン酸エステルなどがあり、ジアリールリン酸エステルとしてはジフェニルリン酸エステルなどがあり；ハロゲン化合物としては、塩素、臭素、ヨウ素化合物などがある。

【0012】

本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体は、次式（I）で示される：

【0013】

【化7】



【0014】

(式中、 R^1 は水素または低級アルキルであり、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して水素、低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、もしくは R^2 と R^3 が窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式アミノ基を形成し、該環式アミノ基は更に1以上の酸素、硫黄および／または窒素原子を有していてもよく、また該環式アミノ基は置換されていてもよく、そして X^1 は水素、または水酸基の保護基であり、 X^2 は水素、またはカルボキシル基の保護基であり、そして、 Y^2 は水素またはアミノ基の保護基である)。

【0015】

上記ピロリジルチオカルバペネム誘導体 I が遊離の $-OH$ 、 $-COOH$ 、アミノ基、イミノ基、または置換アミノ基を有する場合には、該カルバペネム誘導体は、その医薬として受容される塩をも包含する。このピロリジルチオカルバペネム誘導体を合成するための中間体化合物（例えば、式IIで示されるピロリジン誘導体）についても同様である。上記医薬として受容される塩としては、例えば、次に示す、塩基との塩、酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩、分子間もしくは分子内四級塩などがある。塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、 N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩、ジベンジルアミン塩などの有機アミン塩がある。酸との塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩などの無機酸付加塩；ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタン

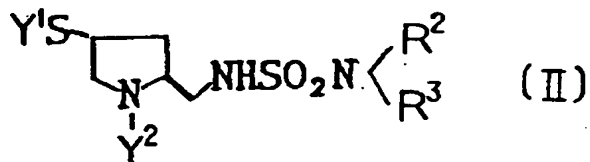
スルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸付加塩がある。アミノ酸との塩としては、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩がある。

【0016】

本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体（I）は、例えば、4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸またはその誘導体を出発物質として次式に示されるピロリジン誘導体IIを得、

【0017】

【化8】



【0018】

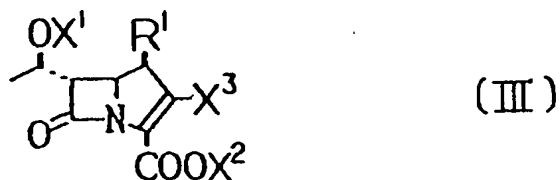
（式中、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素、低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、もしくは R^2 と R^3 が窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式アミノ基を形成し、該環式アミノ基は更に1以上の酸素、硫黄および／または窒素原子を有していてもよく、また該環式アミノ基は置換されていてもよく、 Y^1 は水素、またはメルカプト基の保護基、そして、 Y^2 は水素、またはアミノ基の保護基である）。

【0019】

次いで、これを次式IIIで示されるカルバペネム誘導体と反応させることにより得られる：

【0020】

【化9】



【0021】

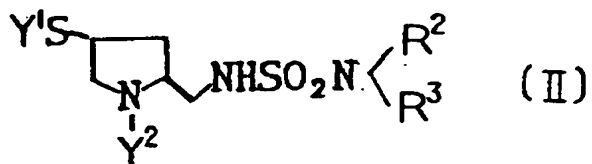
(式中、 R^1 は水素または低級アルキルであり、 X^1 は水素、または水酸基の保護基であり、 X^2 は水素、またはカルボキシル基の保護基であり、そして X^3 は水酸基の反応性エステルである)。

【0022】

本発明はまた、次式IIで示されるピロリジン誘導体を包含する：

【0023】

【化10】



【0024】

(式中、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素、低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、もしくは R^2 と R^3 が窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式アミノ基を形成し、該環式アミノ基は更に1以上の酸素、硫黄および／または窒素原子を有していてもよく、また該環式アミノ基は置換されていてもよく、 Y^1 は水素、またはメルカプト基の保護基、そして、 Y^2 は水素、またはアミノ基の保護基である)。

【0025】

上記ピロリジン誘導体IIは、4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸誘導体の4位の水酸基をメルカプト基に変換する工程；2位のカルボキシル基をヒドロキシメチル基に変換する工程；該ヒドロキシメチル基の水酸基をアミノ基に変換する工程；および該アミノ基をスルファモイル化する工程；を包含する工程により調製される。

【0026】

(ピロリジン誘導体の合成)

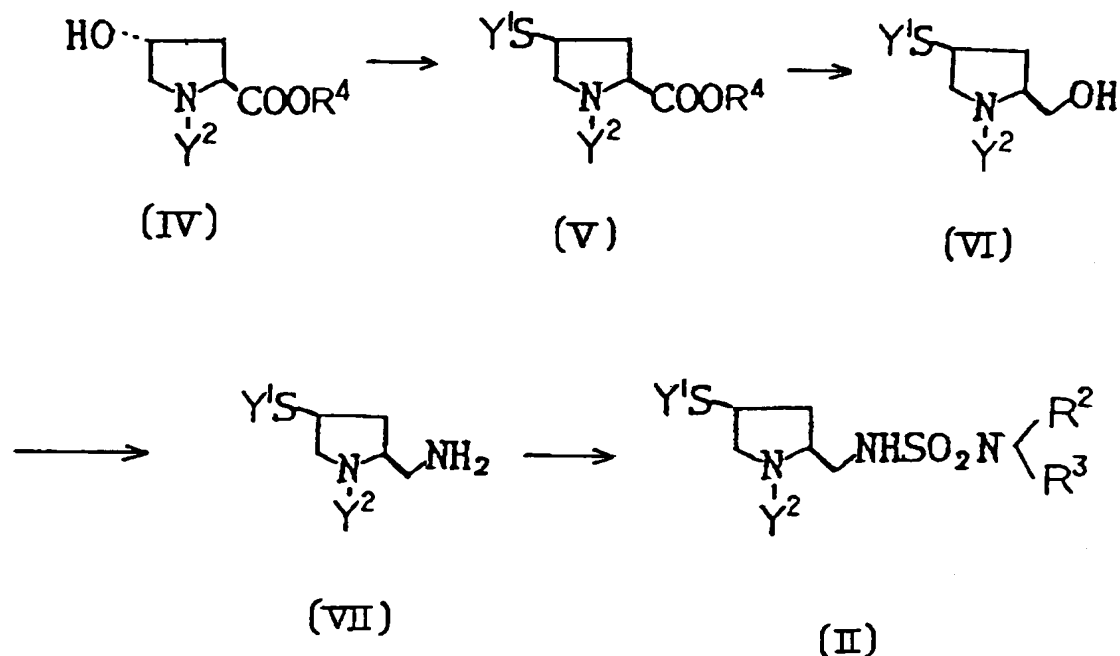
ピロリジン誘導体IIの合成法は特に限定されないが、例えば、次に示す方法により合成が行われる。

【0027】

[ルート1]

【0028】

【化11】



【0029】

上記スキームにおいて、 R^2 および R^3 は式Iで定義されたのと同様であり、 R^4 は低級アルキルなど、カルボキシル基とエステルを形成する基である。 Y^1 および Y^2 は式Iで定義したのと同様であるが、反応ルートの間においてはそれぞれメルカプト基の保護基およびアミノ基の保護基を示す。

【0030】

この方法においては、例えば、まず4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸誘導体IVを準備する。この化合物IVの4位の水酸基にメシル基などを導入し、次いでトリチルチオ化などにより保護されたメルカプト基を4位に導入すると、化合物Vが得られる。次いで、2位のカルボン酸エステル基をメチロール化することにより、化合物VIが得られる。この化合物VIをアジ化し、次いでアミノ化することにより、あるいは、フタルイミド化し、脱フタル化することにより、化合物VIの水酸基の位置にアミノ基が導入される（化合物VII）。次いで、これを

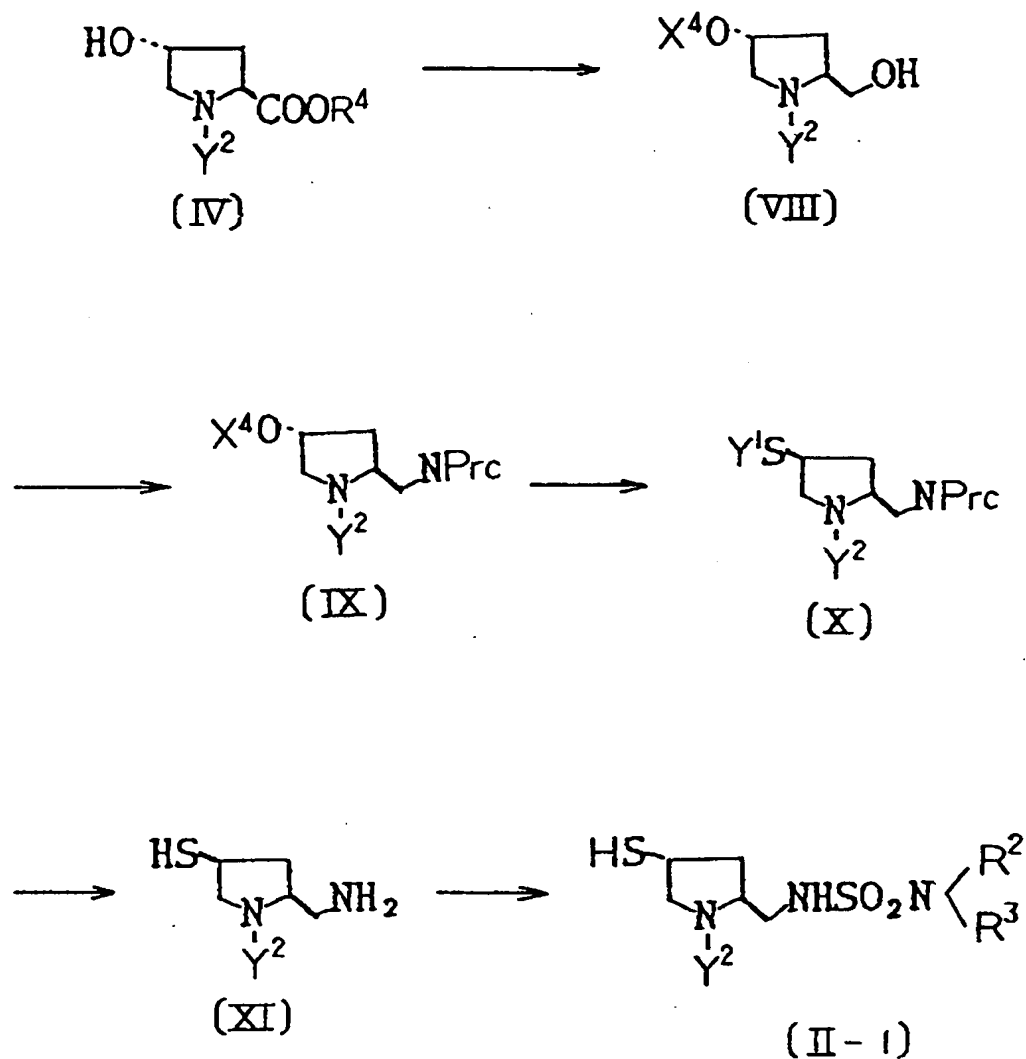
スルファモイル化することにより、化合物IIが得られる。

【0031】

[ルート2]

【0032】

【化12】



【0033】

上記スキームにおいて、R²およびR³は式Iで定義されたのと同様であり、R⁴は低級アルキルなど、カルボキシル基とエステルを形成する基である。Y¹およびY²は式Iで定義したのと同様であるが、反応ルートの間においてはそれぞれメルカプト基の保護基およびアミノ基の保護基を示す。X⁴は、水酸基の保護

基を示す。

【0034】

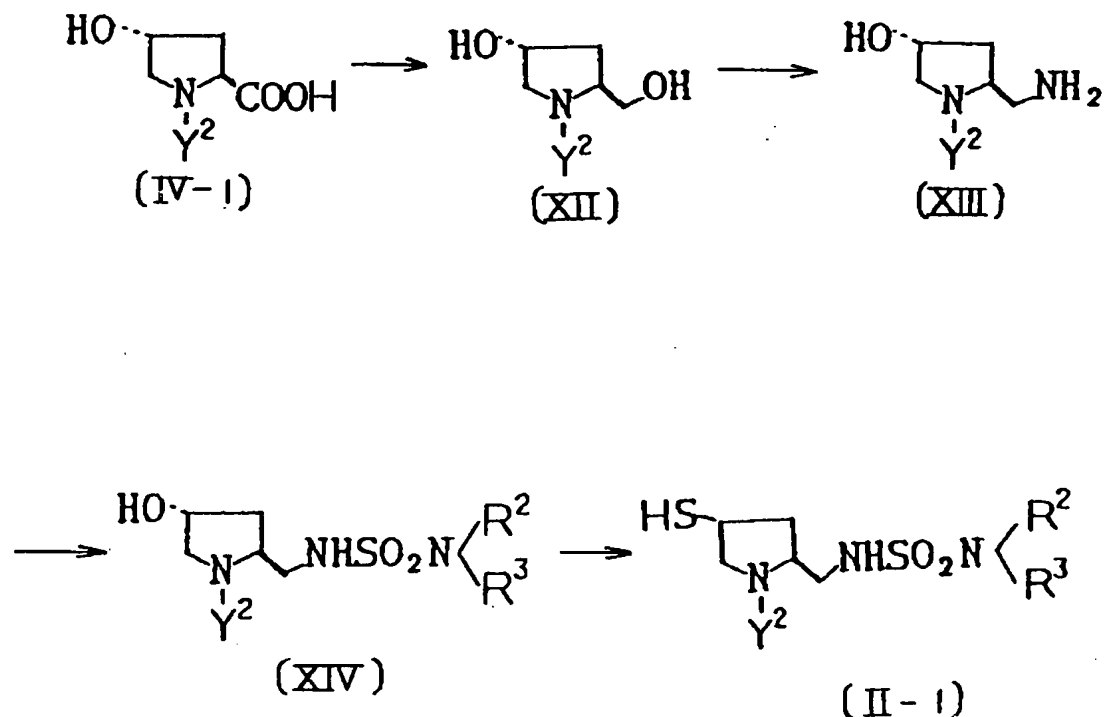
この方法においては、例えば、まず、4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸誘導体IVの4位の水酸基にメシル基などを導入し(OX^4 で示される)、次いで、2位のカルボン酸エステル基を、ルート1の場合と同様にヒドロキシメチル化することにより化合物VIIIが得られる。次に、ヒドロキシメチル基の水酸基の位置に、フタルイミド化などの方法により保護されたアミノ基を導入する(化合物IX)。次いで、4位にチオ酢酸塩などにより保護されたメルカプト基(Y^1S で示される)を導入し(化合物X)、次いで脱保護化することにより化合物XIが得られる。これをスルファモイル化することにより、化合物II-1(化合物IIのピロリジン環の2位がSHである化合物)が得られる。

【0035】

[ルート3]

【0036】

【化13】



【0037】

上記スキームにおいて、 R^2 および R^3 は式Iで定義したのと同様である。 Y^2 は式Iで定義したのと同様であるが、反応ルートの間においてはアミノ基の保護基を示す。

【0038】

この方法においては、例えばまず、ピロリジン環の窒素が保護された、4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸IV-1にクロロギ酸エステルなどを反応させ、次いで還元して2位のカルボキシル基をヒドロキシメチル基に変換する。次いで、このヒドロキシメチル基の水酸基を反応性エステルとし、保護されたアミノ基を導入した後、脱保護することにより化合物XIIIが得られる。これをスルファモイル化し（化合物XIV）、次いで4位の水酸基の位置に保護されたメルカプト基を導入し、これを脱保護することにより化合物II-1が得られる。

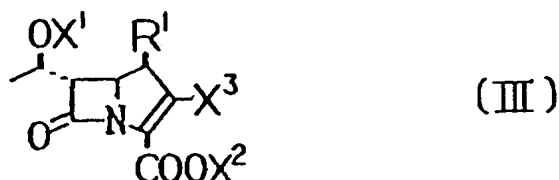
【0039】

（ピロリジルチオカルバペネム誘導体の合成）

上記ピロリジン誘導体は、ピロリジン環の4位を必要に応じて脱保護することによりSH基とし、次いで、次式IIIで示されるカルバペネム誘導体IIIと反応させることにより、本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体Iが得られる。

【0040】

【化14】



【0041】

（式中、 R^1 は水素または低級アルキルであり、 X^1 は水素、または水酸基の保護基であり、 X^2 は水素、またはカルボキシル基の保護基であり、そして X^3 は水酸基の反応性エステルである）。

【0042】

化合物Iは、必要に応じて脱保護され、フリーのカルボキシル基、水酸基、お

よび／またはアミノ基を有する化合物とされる。

【0043】

(ピロリジルチオカルバペネム誘導体を含有する抗菌剤)

本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体（その医薬として受容される塩を含む）を含有する組成物は抗菌剤として投与される。投与形態は、経口または、非経口投与である。投与の形態としては、注射剤（静脈注射、筋肉注射、点滴、皮下注射用アンプル剤、バイアル剤、液剤、懸濁剤など）、外用剤、局所投与剤（点耳剤、点鼻剤、点眼剤、軟膏剤、乳剤、スプレー剤、坐剤など）、経口投与剤などがある。注射による投与、経皮、経粘膜投与などが好適である。上記製剤は、ピロリジルチオカルバペネム誘導体を0.01重量%以上の割合で含有し、投与形態に応じて適当な賦形剤、助剤、安定剤、浸潤剤、乳化剤、その他の添加剤などを含有する。それらは製剤学的、薬理学的に利用可能で、ピロリジルチオカルバペネム誘導体に対しても影響を与えない物質であることが必要である。例えば、経口用の製剤には乳糖、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、シュクロース、コンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ脂、エチレングリコール、酒石酸、クエン酸、フマル酸などが含有される。非経口用の製剤には、溶剤（アルコール、緩衝剤、オレイン酸メチル、水など）、緩衝剤、分散剤、溶解補助剤、安定化剤（p-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸エチル、ソルビン酸など）、吸収促進剤（グリセリンのモノまたはジオクタン酸エステル）、抗酸化剤、芳香剤、鎮痛剤、懸濁剤、副作用抑制剤、作用増強物質（吸収排泄調節剤、酵素分解防止剤、 β -ラクタメース阻害剤、他種抗菌剤など）などが含有される。

【0044】

本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体の投与量は患者の年齢、疾患の種類および状態、使用する化合物の種類などによって異なる。一般的には、患者に1日当たり1mg／個体と約4000mg／個体との間の量であり、必要に応じてそれ以上の量も投与され得る。本発明の化合物は感染症の治癒のために、1回投与量が例えば、1mg（外用）では1日4回、1000mg（静注）では、1日2～4回程度投与される。

【0045】

【作用】

(ピロリジルチオカルバペネム誘導体の特徴)

本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体を抗菌剤として化5に示す公知化合物に対する特徴を次に示す。

【0046】

(1) 抗菌作用

細菌発育阻止濃度および細菌感染症発症予防効果を、メロペネム（特開昭60-233076）およびイミペネム（特開昭55-9090）とそれぞれ比較すると、一般にグラム陽性菌にはメロペネムより強く、グラム陰性菌にはイミペネムより強い。グラム陰性菌の1種である緑膿菌に対してはイミペネム、メロペネムおよび対応するメシレート（特開昭63-179876）に比べてそれぞれ同等または2倍の抗菌力を示す。メロペネムに対応するウレア（特開昭62-155279）に比較すると、グラム陽性菌には同等または2倍、グラム陰性菌には2倍、緑膿菌には2倍から8倍強い抗菌力を示す。

【0047】

(2) ウサギ腎毒性試験

体重1kg当たり250mgを投与したところ、毒性を示さなかった。メロペネムも同様である。これに対し、イミペネム（150mg/kg）では尿に糖および蛋白が認められ、かつ解剖所見によると腎臓の白色微細顆粒状変化が認められるなど、中等度の腎臓毒性を示した。

【0048】

(3) マウス腎デヒドロペプチダーゼ-1による分解速度

本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体の分解速度は、イミペネムの76%、メロペネムの40%であり、安定であることがわかる。

【0049】

(4) 水に対する溶解性

水に対する溶解度は遊離酸で10%以上である。従って、静脈注射投与が可能である。これに対して、イミペネムおよびメロペネムは、溶解度が約2%であり

、点滴による投与が必要である。

【0050】

(5) 体内動態

カニクイザル静注 (10 mg/kg) では半減期 1.1 時間、尿からの回収率は 62.2% 、血液内濃度積分値は $24.9 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であった。これをメロペネムの場合と比べると半減期は 1.44 倍、尿からの回収率は 1.36 倍、血液内濃度積分値は 1.44 倍に達する。イミペネムと比べると、半減期は 1.87 倍、尿から回収率は 1.93 倍、血液内濃度積分値は 1.87 倍に達する。

【0051】

マウス静注 (20 mg/kg) では尿からの回収率は 36.3% 、血液内濃度積分値は $12.1 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であった。これをメロペネムと比べると、尿からの回収率は 2.18 倍、血液内濃度積分値は 2.32 倍であった。イミペネムと比較すると、尿からの回収率は 1.15 倍、血液内濃度積分値は 1.37 倍であり、メロペネムに対応するメシレートと比較すると尿中回収率は 1.48 倍であった。

【0052】

【実施例】

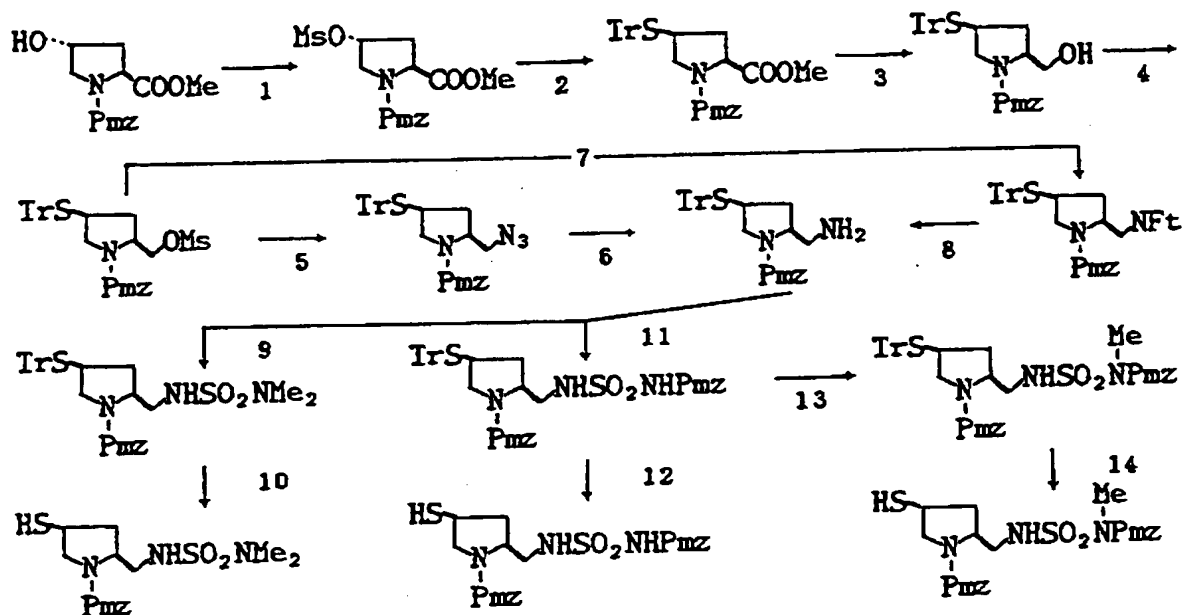
以下に本発明を実施例につき説明する。

【0053】

[ピロリジン誘導体の製造例1]

【0054】

【化15】



【0055】

(工程1) O-メシル化

(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 227.2 g (0.735 mol) をジクロロメタン 1.3 リットルにとかし、攪拌下、 -30°C でトリエチルアミン 112.5 ml (1.1 当量) と塩化メタンスルホニル 56.8 ml (1 当量) とを加え、同温で 15 分間攪拌する。反応液を希塩酸および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 280.1 g を得る。収率：98%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0056】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 3.02, 3.04 (2×s, 3H), 3.56, 3.78 (2×s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.98, 5.08 (ABq, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.04, 5.12 (ABq, $J=12\text{Hz}$, 1H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 1755, 1709, 1620.

【0057】

(工程2) トリチルチオ化

トリフェニルメチルメルカプタン 107.02 g (1.5 当量) をジメチルホルムアミド 350 ml にとかし、攪拌下、0℃で60%水素化ナトリウム 13.42 g (1.3 当量; 油性) を加え、室温で1時間攪拌する。その反応液に (2S, 4R) -1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 100 g (0.258 モル) のジメチルホルムアミド (70 ml) 溶液を0℃で攪拌しながら加え、60℃で30分間攪拌する。反応液を冷希塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水と食塩水とで順次洗浄し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (トルエン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製することにより、(2S, 4S) -1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 127.1 g を得る。収率: 87%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0058】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 3.50, 3.71(2×s, 3H), 3.78, 3.84(2×s, 3H), 4.87, 5.13(ABq, J=12Hz, 1H), 4.89, 5.13(ABq, J=12Hz, 1H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1750, 1700, 1618.

【0059】

(工程3) メチロール化

(2S, 4S) -1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 127.1 g (0.224 モル) をテトラヒドロフラン 1 リットルにとかし、室温で攪拌下、水素化ホウ素リチウム 4.88 g (1 当量) を加え、60℃で30分間攪拌する。反応液を室温に戻し、攪拌しながら水 100 ml を少しずつ加える。析出物を濾去し、濾液を減圧留去する。残渣をジクロルメタンに溶解させ、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をエーテルで洗浄することにより、(2S, 4S) -1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノールの白色結晶 82.3 g を得る。収率: 68%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0060】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 3.84(s, 3H), 4.93, 4.99(ABq, $J=12\text{Hz}$, 2H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 3400, 1668, 1610.

【0061】

(工程4) メチロール・メシル化

(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール 22.33 g (41.37ミリモル) をジクロルメタン 300 ml にとかし、 -30°C に冷却する。これにトリエチルアミン 6.92 ml (1.2当量) と塩化メタンスルホニル 3.52 ml (1.1当量) を加え、20分間攪拌する。反応液を希塩酸、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過する。濾液を減圧濃縮することにより、粗製の (2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール・メタンスルホン酸エステル 27.81 g (45.02ミリモル) を得る。収率: 100%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0062】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 2.89(s, 3H), 3.81, 3.83(2×s, 3H), 4.85~5.07(m, 2H)
IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 1725, 1690, 1610.

【0063】

(工程5) アジ化

(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール・メタンスルホン酸エステル 27.81 g をジメチルホルムアミド 120 ml にとかし、アジ化ナトリウム 3.50 g (53.8ミリモル) を含む水溶液 12 ml を加え、 80°C で8時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水および食塩水で順次洗浄し、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することにより、(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-アジドメチル-4-トリチルチオピロリジン 17.27 g (30.64ミリモル) を得る。収率: 工程4および5を通じて計74%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0064】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 3.84(s, 3H), 4.82~5.15(m, 2H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 2105, 1685.

【0065】

(工程6) アミノ化

(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-アジドメチル-4-トリチルチオピロリジン 17.27 g (30.64ミリモル) を、酢酸エチル 150 ml、メタノール 200 ml および酢酸 2.63 ml (46ミリモル) の混液にとかし、5%パラジウム-炭素 5 g で常法により接触還元する。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、残渣として (2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-アミノメチル-4-トリチルチオピロリジン酢酸塩 17.33 g を得る。残渣をジクロルメタンにとかし、炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、これを濃縮することにより、(2S, 4S)-2-アミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン 16.82 g を得る。

【0066】

(工程7) フタルイミド化

工程4と同様の方法で (2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール 96.24 g (178ミリモル) から得られた粗製の (2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール・メタンスルホン酸エステル 115.4 g をジメチルホルムアミド 1リットルにとかし、フタルイミドカリウム 65.94 g (2当量) を加え、100℃で1時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および食塩水で順次洗浄し、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル) で精製することにより、(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-トリチルチオピロリジン 99.4 g を得る。収率: 83.5%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0067】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 3.78, 3.84(2×s, 3H), 4.65~5.00(m, 2H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 1770, 1712, 1693, 1611.

【0068】

(工程8) 脱フタリル化

(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-トリチルチオピロリジン 752 mg (1.124ミリモル) をジクロルメタン 3 ml とメタノール 12 ml との混液にとかし、ヒドラジーン-水和物 109 μ l (2当量) を加え、5時間加熱後、反応液を減圧濃縮する。残渣にジクロルメタン 5 ml を加え、不溶物を濾去する。濾液を水洗後、減圧濃縮する。残渣をジクロルメタン/メタノール混液から再結晶することにより、(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-アミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 471 mg を得る。収率: 78%。mp. 165~167℃。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0069】

NMR δ ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}=2:1$) ppm: 3.46(s, 3H), 4.96, 4.89(ABq, $J=12\text{Hz}$, 2H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 1683, 1610.

【0070】

(工程9) ジメチルスルファモイル化

(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-アミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 12.44 g (23.13ミリモル) をジクロルメタン 70 ml とかし、-78℃に冷却する。トリエチルアミン 4.21 ml (1.3当量) と塩化ジメチルアミノスルホニル 2.73 ml (1.1当量) を加え、約1時間かけて室温まで昇温する。反応液を希塩酸および食塩水で順次洗浄し、濃縮することにより、粗製の(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-N,N-ジメチルスルファモイルアミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 15.02 g を得る。収率: 100%。

【0071】

(工程10) 脱保護によるメルカプト化

(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-N,N-ジメチルスルファモイルアミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 3.55 g (5.5ミリモル) をジクロルメタン 70 ml とメタノール 35 ml との混液にとかし、氷冷下、ピリジン 0.66 ml (1.5 当量) および硝酸銀 1.40 g (1.5 当量) を含む水 (3.5 ml) 溶液を加え、10 分間攪拌する。反応液を水に注ぎジクロルメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥する。次いで、これに硫化水素を通じ、生成する沈殿を濾去する。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル) で精製することにより、(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-N,N-ジメチルスルファモイルアミノメチル-4-メルカプトピロリジン 1.93 g を得る。収率: 87.0%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0072】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 2.77(s, 6H), 3.81(s, 3H), 5.00~1.12(m, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3380, 1690, 1610.

【0073】

(工程11) スルファモイル化

クロロスルホニルイソシアネート 3.95 ml (45.4 ミリモル) のジクロルメタン 70 ml 溶液に、-50℃でp-メトキシベンジルアルコール 5.66 ml (45.4 ミリモル) を加え、-50℃で15分間攪拌する。生成したp-メトキシベンジルオキシカルボニルスルファミン酸塩化物の溶液を、(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-アミノメチル-4-トリチルチオピロリジン (工程6または8で得られる) 12.21 g (22.7 ミリモル) およびトリエチルアミン 6.38 ml (45.6 ミリモル) を含むジクロルメタン (300 ml) 溶液に-78℃で加え、10分間攪拌する。反応液を希塩酸と食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製することにより、(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニルスルファモイルアミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 16.31 g を得る。収率: 91.6%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0074】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 3.78(s, 3H), 3.81, 3.83(2×s, 3H), 4.98, 4.89(ABq, $J=12\text{Hz}$, 2H), 5.09, 5.03(ABq, $J=12\text{Hz}$, 2H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 3390, 1740, 1685.

【0075】

(工程12) 脱保護によるメルカプト化

(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニルスルファモイルアミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 2.35 g (3.13ミリモル) をジクロルメタン 60 ml とメタノール 30 ml との混液にとかし、氷冷下でピリジン 0.38 ml (4.75ミリモル; 1.5当量) および硝酸銀 0.80 g (1.5当量) を含む水 (2 ml) 溶液を加え、10分間攪拌する。反応液を水中に注ぎ、ジクロルメタンで抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過する。濾液に硫化水素ガスを通じ、生成する沈殿を濾去する。濾液を減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することにより、(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニルスルファモイルアミノメチル-4-メルカプトピロリジン 1.56 g を得る。収率: 92.4%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0076】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 2.42~2.58(m, 1H), 3.80(s, 6H), 5.08, 5.02(ABq, $J=12\text{Hz}$, 2H), 5.12, 5.07(ABq, $J=16\text{Hz}$, 2H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 3380, 1740, 1685, 1610.

【0077】

(工程13) N-メチル化

(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオ-2-(p-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノメチル) ピロリジン 2.06 g (2.63ミリモル) をジメチルホルムアミド 15 ml とかし、氷冷攪拌下、1M-リチウムビストリメチルシリルアミドのテトラヒドロフラン溶液 2.76 ml (1.05当量) を加え、1時間攪拌後、ヨウ化メチル 491 μ

1 (3 当量) を加えて同温で 3 時間攪拌する。反応液を酢酸エチルと亜硫酸ナトリウム水の混合物中に注ぎ、酢酸エチル層を分取する。有機層を水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより、(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオ-2-(N-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノスルホニルアミノメチル) ピロリジン 1.51 g を得る。収率: 72%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0078】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.4~1.6(m, 1H), 1.9~2.1(m, 1H), 2.5~3.3(m, 4H), 3.23(s, 3H), 3.5~3.8(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.81(s, 3H), 4.93(ABq, J=10.4 Hz, 2H), 5.10(ABq, J=15.2Hz, 2H), 6.35~6.55(m, 1H), 6.8~7.5(m, 23H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1727, 1695.

【0079】

(工程 14) 脱保護によるメルカプト化

(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオ-2-(N-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノスルホニルアミノメチル) ピロリジン 1.5 g (1.88 ミルモル) をジクロルメタン 4 ml とメタノール 10 ml の混液にとかし、氷冷攪拌下、ピリジン 381 μ l (2.5 当量) および硝酸銀 640 mg (2 当量) を含む水 (6 ml) 溶液を加え、同温で 30 分間攪拌する。反応液をジクロルメタンで希釈し、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、約 5 ml となるまで減圧濃縮する。残渣にメタノール 10 ml を加え、硫化水素ガスを通す。生成する固体を濾過して除いた後、反応液を減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製することにより、(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メルカプト-2-(N-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノスルホニルアミノメチル) ピロリジン 866 mg を得る。収率: 83%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0080】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 1.6~1.8(m, 1H), 2.3~2.6(m, 1H), 2.9~3.4(m, 5H), 3.3(s, 3H), 3.8(s, 6H), 3.8~4.2(m, 1H), 6.3~6.6(m, 1H), 6.88(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.2~7.4(m, 2H).

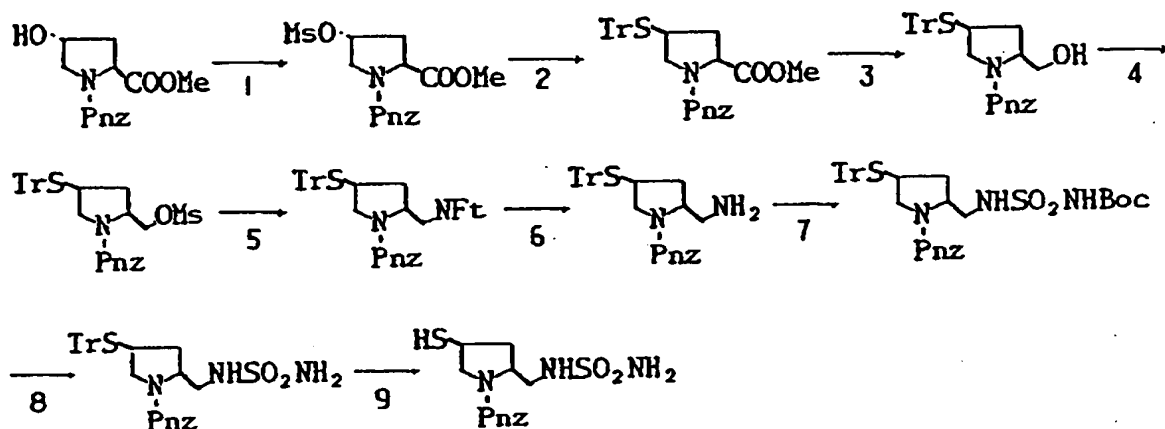
IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 1690.

【0081】

[ピロリジン誘導体の製造例2]

【0082】

【化16】



【0083】

(工程1) O-メシル化

(2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 59.44 g (0.183 mol) をジクロルメタン 150 ml にとかし、攪拌下、 -20°C でトリエチルアミン 30.5 ml (1.2 当量) と塩化メタンスルホニル 17 ml (1 当量) とを加え、同温で 35 分間攪拌する。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、(2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 74.05 g を得る。収率：定量的。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0084】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 2.20~2.42(m, 1H), 2.55~2.85(m, 1H), 3.07(s, 3H), 3.67(s, 1.5H), 3.78(s, 1.5H), 3.80~4.05(m, 2H), 4.53(t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 5.06~5.40(m, 3H), 7.47(d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.23(d, $J=9\text{Hz}$, 2H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 1748, 1712, 1608.

【0085】

(工程2) トリチルチオ化

トリチルメルカプタン 37.69 g (1.5当量) をテトラヒドロフラン 180 ml にとかし、攪拌下、0℃で60%水素化ナトリウム 4.73 g (1.3当量: 油性懸濁液) を加え、室温で1夜攪拌する。反応液に (2S, 4R) -1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 36.58 g (90.9ミリモル) のテトラヒドロフラン (180 ml) 溶液を0℃で攪拌しながら加え、60℃で30分間攪拌する。反応液を冷希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル = 9:1~4:1) で精製することにより、(2S, 4S) -1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 25.48 g を得る。収率: 48.1%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0086】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 1.63~2.35(m, 2H), 2.68~3.50(m, 3H), 3.60(s, 1.5H), 3.72(s, 1.5H), 4.02~4.15(m, 1H), 4.95~5.28(m, 2H), 7.10~7.52(m, 17H), 8.17(d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.24(d, $J=9\text{Hz}$, 1H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 1747, 1704, 1607.

【0087】

(工程3) メチロール化

(2S, 4S) -1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 5 g (9.01ミリモル) をテトラヒドロ

フラン 180 ml にとかし、氷冷攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム 2.3 g (1.4 当量) のエタノール溶液と塩化リチウム 2.76 g (1.5 当量) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応液を氷水-酢酸エチル混合物に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を冷希塩酸、炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をメタノールで結晶化することにより、(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール 15.9 g を得る。収率: 65.9%。mp. 122~125℃。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0088】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.32~1.53(m, 1H), 1.90~2.12(m, 1H), 2.65~3.05(m, 3H), 3.32~3.84(m, 3H), 5.08, 5.17(ABq, J=12Hz, 2H), 7.08~7.55(m, 17H), 8.26(d, J=9Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3400br, 1681, 1607.

【0089】

(工程4) メチロール・メシル化

(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール 5.0 g (9.01 ミリモル) をジクロルメタン 50 ml にとかし、-15℃で攪拌しながらトリエチルアミン 1.63 ml (1.3 当量) と塩化メタンスルホニル 0.85 ml (1.1 当量) とを加え、-15~-10℃で 30 分間攪拌する。反応液を水に加え、ジクロルメタンで抽出する。抽出液を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル = 9:1) で精製することにより、(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール・メタンスルホン酸エステル 4.86 g を得る。収率: 85.2%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0090】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.65~1.93(m, 1H), 2.00~2.26(m, 1H), 2.68~2.92(m,

3H), 2.96(s, 3H), 3.78~3.98(m, 1H), 4.16~4.30(m, 1H), 4.38~4.52(m, 1H), 5.11(br s, 2H), 7.08~7.52(m, 17H), 8.24(d, J=9Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1699, 1606.

【0091】

(工程5) フタルイミド化

(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール・メタンスルホン酸エステル4.39g (6.93ミリモル) とフタルイミドカリウム2.57g (2当量) とをジメチルホルムアミド30mlにとかし、70℃で6時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、析出する沈殿を濾取する。沈殿を酢酸エチルにとかし、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル) で精製することにより、(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-トリチルチオピロリジン3.12gを得る。収率: 64.3%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0092】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.40~2.30(m, 2H), 2.60~3.08(m, 2H), 3.10~3.40(m, 1H), 3.55~4.23(m, 3H), 4.92, 5.06(ABq, J=12Hz, 2H), 7.08~7.50(m, 17H), 7.60~7.82(m, 4H), 8.10(d, J=9Hz, 1H), 8.19(d, J=9Hz, 1H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1720, 1701, 1607.

【0093】

(工程6) 脱フタリル化

(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-トリチルチオピロリジン10.46g (15.31ミリモル) を、ジクロルメタン80mlとメタノール160mlとの混液にとかし、これにヒドラジン-水和物1.53ml (2当量) を加える。ジクロルメタンを加温下に留去後、3時間15分加熱還流した後、反応液を減圧濃縮する。残渣にジクロルメタンを加え、不溶物を濾去する。濾液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、粗製の(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-アミノメチル-4-トリチルチオピロリジン7.71gを得る。収率: 91%。得られ

た化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0094】

NMR δ ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}=2:1$) ppm: 1.46~3.76(m, 10H), 5.04, 5.12(ABq, $J=15\text{Hz}$, 2H), 7.10~7.56(m, 17H), 8.12~8.30(m, 2H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 1695, 1606.

【0095】

(工程7) N-スルファモイル化

(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-アミノメチル-4-トリチルチオピロリジン (4.7 g : 8.49ミリモル) をジクロルメタン 45 ml にとかし、 -70°C に冷却する。これに、ジイソプロピルエチルアミン 3.4 ml (2.3当量) および 1M塩化t-ブトキシカルボニルアミノスルホニル (予めクロロスルホニルイソシアネートとt-ブタノールから合成) を含むジクロルメタン溶液 21 ml を加え、1時間攪拌後、氷水を加える。反応液を希塩酸および炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル) で精製することにより、(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノスルホニルアミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 1.49 g を得る。収率: 24%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。 NMR δ (CDCl_3) ppm: 1.40~2.30(m, 2H), 1.44(s, 9H), 2.60~3.40(m, 5H), 3.71~3.95(m, 1H), 5.08, 5.13(ABq, $J=12\text{Hz}$, 2H), 6.27(br s, 1H), 7.07~7.55(m, 17H), 8.21(d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 8.26(d, $J=7\text{Hz}$, 1H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 3390, 1737, 1695, 1606.

【0096】

(工程8) 脱Boc化

(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノスルホニルアミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 1.46 g (2ミリモル) をジクロルメタン 5 ml にとかし、氷冷下アニソール 2.4 ml とトリフルオロ酢酸 3.9 ml とを加え、室温で2時間攪拌する。反応液に酢酸エチルと氷水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し

、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をn-ヘキサンで結晶化することにより、(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-スルファモイルアミノメチル-4-トリチルチオピロリジン1.4gを得る。収率：ほぼ定量的。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0097】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.43~1.70(m, 1H), 2.08~2.30(m, 1H), 2.65~3.50(m, 5H), 3.74~4.00(m, 1H), 5.03, 5.13(ABq, J=15Hz, 2H), 5.73(br s, 1H), 7.00~7.60(m, 17H), 8.25(d, J=9Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3334br, 1688, 1607.

【0098】

(工程9) 脱保護によるメルカプト化

(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-スルファモイルアミノメチル-4-トリチルチオピロリジン668mg(0.95ミリモル)をテトラヒドロフラン6mlにとかし、氷冷下でピリジン0.254ml(2.7当量)および硝酸銀403mg(2.5当量)を含む水(2ml)溶液を加え、室温で1時間攪拌する。反応液にジクロルメタン3mlとメタノール3mlとを加え、氷冷下で硫化水素ガスを10分間通じ、生成する沈殿を濾去する。濾液をジクロルメタンで希釈し、水洗して硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル)で精製することにより、(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-スルファモイルアミノメチル-4-メルカプトピロリジン233mgを得る。収率：63%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0099】

NMR δ (CDCl₃-CD₃OD) ppm: 1.42(t, J=7Hz, 1H), 1.65~1.93(m, 1H), 2.48~2.70(m, 1H), 3.05~3.63(m, 4H), 3.93~4.16(m, 2H), 5.22(s, 2H), 7.53(d, J=8Hz, 2H), 8.23(d, J=8Hz, 2H).

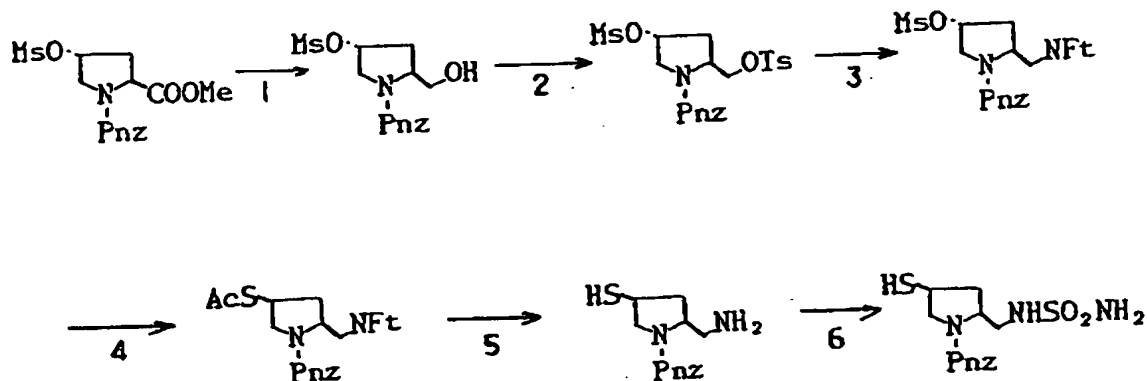
IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3276br, 1692, 1607.

【0100】

[ピロリジン誘導体の製造例3]

【0101】

【化17】



【0102】

(工程1) メチロール化

(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メシルオキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 79.4 g (0.197ミリモル) をエタノール 300 ml とテトラヒドロフラン 150 ml との混液にとかし、0℃で攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム 10.44 g (1.4当量) を少量ずつ加え、0℃で1.5時間、そして室温で5時間攪拌する。反応液を氷冷し、5N塩酸 100 ml を加え、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をジクロルメタン-エーテルで結晶化することにより、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メシルオキシピロリジン-2-メタノール 51.9 g を得る。収率：70%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0103】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.93~2.14(m, 1H), 2.32~2.48(m, 1H), 3.06(s, 3H), 3.53~4.28(m, 6H), 5.26(s, 2H), 7.53(d, J=9Hz, 2H), 8.24(d, J=9Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3404, 1698, 1607.

【0104】

(工程2) メチロール・トシル化

(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メシルオキシピロリジン-2-メタノール 28.8 g (77ミリモル) をジクロルメタン 150 ml に

とかし、氷冷攪拌下、塩化p-トルエンスルホニル19.11g(1.3当量)、トリエチルアミン10.4ml(1.3当量)、およびジメチルアミノピロリジン0.94g(0.1当量)を加え、25℃で7時間攪拌する。反応液を氷水で希釈する。有機層を分取し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をn-ヘキサンで結晶化することにより、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メシルオキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル37.7gを得る。収率：93%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0105】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 2.20~2.50(m, 1H), 2.44(s, 3H), 3.05(s, 3H), 3.45~4.60(m, 5H), 5.18(s, 2H), 5.26(br s, 1H), 7.34(d, J=8Hz, 2H), 7.50(d, J=8Hz, 2H), 7.75(d, J=8Hz, 2H), 8.23(d, J=8Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1700, 1599.

【0106】

(工程3) フタルイミド化

(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メシルオキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル25g(47.3ミリモル)とフタルイミドカリウム17.52g(2当量)とをジメチルホルムアミド250mlと混合し、60℃で7時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、析出する沈殿を濾取する。沈殿を酢酸エチルにとかし、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をメタノールで結晶化させれば、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-メシルオキシピロリジン18.76gを得る。収率：79%。mp. 121~123℃。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0107】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 2.03~2.60(m, 2H), 3.02(s, 3H), 3.50~4.15(m, 4H), 4.40~4.63(m, 1H), 5.10, 5.29(ABq, J=15Hz, 2H), 5.10~5.30(m, 1H), 7.46(d, J=9Hz, 1H), 7.57(d, J=9Hz, 1H), 7.63~7.88(m, 4H), 8.20(d, J=9Hz, 2H)

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1773, 1715, 1605.

【0108】

(工程4) アセチルチオ化

(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-メシルオキシピロリジン10g (19.88ミリモル)とチオ酢酸カリウム4.54g (2当量)とをジメチルホルムアミド60mlにとかし、60℃で3時間攪拌する。反応液を氷水200mlに注ぎ、析出物を濾取する。沈殿を酢酸エチルにとかし、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:酢酸エチル) で精製することにより、(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-アセチルチオピロリジン8.7gを得る。収率:90%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0109】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.65~1.97(m, 1H), 2.47~2.67(m, 1H), 3.24~3.34(q, 1H), 3.73~4.24(m, 4H), 4.30~4.54(m, 1H), 5.02(dd, J=14Hz, J=7Hz, 1H), 5.20(d, J=14Hz, 1H), 7.42(d, J=9Hz, 1H), 7.45(d, J=9Hz, 1H), 7.60~8.86(m, 4H), 8.17(d, J=9Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1773, 1714, 1605.

【0110】

(工程5) 脱フタリル・脱アセチル化

(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-アセチルチオピロリジン4.92g (10.18ミリモル)をジクロルメタン15mlとメタノール75mlとの混液にとかし、ヒドラジン-水和物1.53ml (3当量)を加え、加温してジクロルメタンを留去後、1時間10分加熱還流する。反応液を減圧濃縮した後、残渣にジクロルメタンを加え、不溶物を濾去する。濾液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、粗製の(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-アミノメチル-4-メルカプトピロリジン3.3gを得る。収率:定量的。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0111】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 1.63~1.90(m, 1H), 2.48~2.68(m, 1H), 2.86~3.43(m, 4H), 3.65~4.23(m, 2H), 5.22(s, 2H), 7.52(d, J=9Hz, 2H), 8.23(d, J=9Hz, 2H)。

【0112】

(工程6) N-スルファモイル化

粗製の(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-アミノメチル-4-メルカプトピロリジン3.3g(10.18ミリモル)をジクロロメタン100mlにとかし、-78℃でトリエチルアミン2.84ml(2.2当量)とトリメチルククロシラン3.12ml(2.2当量)とを滴下する。20分間攪拌後、トリエチルアミン4.25ml(3当量)と、1M塩化スルファモイルを含むジクロロメタン溶液25ml(2.5当量)とを滴下する。20分間攪拌後、反応液に希塩酸を加え、室温に戻し、ジクロロメタンで抽出する。抽出液を水洗後、1N塩酸10mlとメタノール30mlとを加え、室温で30分間攪拌する。反応液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル)で精製することにより、(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-スルファモイルアミノメチル-4-メルカプトピロリジン2.65gを得る。収率:66.7%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0113】

NMR δ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) ppm: 1.42(t, J=7Hz, 1H), 1.65~1.93(m, 1H), 2.48~2.70(m, 1H), 3.05~3.63(m, 4H), 3.93~4.16(m, 2H), 5.22(s, 2H), 7.53(d, J=8Hz, 2H), 8.23(d, J=8Hz, 2H)。

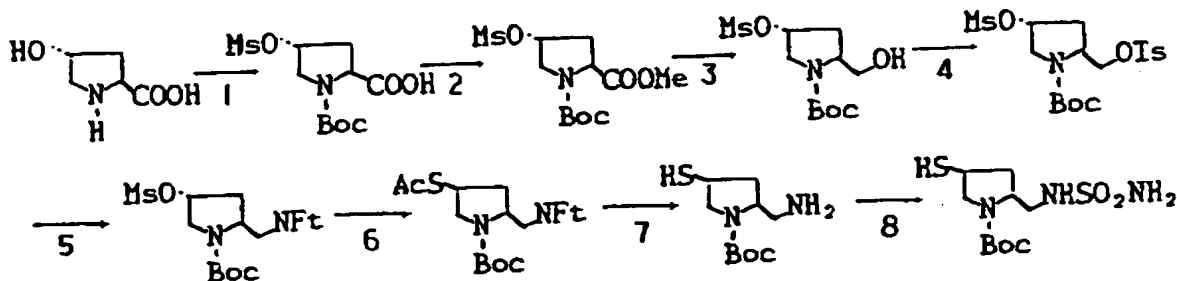
IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 3276br, 1692, 1607。

【0114】

[ピロリジン誘導体の製造例4]

【0115】

【化18】



【0116】

(工程1) Boc化

トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン 50 g を水 300 ml と t-ブタノール 100 ml との混液に懸濁し、炭酸水素ナトリウム 32.3 g、ジ炭酸ジ-t-ブチル 104 g およびジオキサン 200 ml を加え、室温で一夜攪拌する。反応液を減圧濃縮して有機溶媒を除き、残留する水溶液にメチルエチルケトンと酢酸エチルを重層後、氷冷下に濃塩酸 34.5 ml を加える。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチル-トルエンで結晶化することにより、トランス-1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリン 82.9 g を得る。無色結晶。収率：94%。mp. 126~128℃。得られた化合物のスペクトルデータおよび元素分析の結果を次に示す。

【0117】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 1.43, 1.46 (2×s, 9H), 1.95~2.36 (m, 2H), 3.36~3.6 (m, 2H), 4.23~4.44 (m, 2H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 3360, 1735, 1656.

元素分析: $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ として計算値 C, 51.94; H, 7.41; N, 6.06.

実験値 C, 51.65; H, 7.38; N, 5.99.

【0118】

(工程2) メシル化・メチルエステル化

トランス-1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリン 8.5 g をテトラヒドロフラン 110 ml にとかし、-30℃でトリエチルアミン 12.8 ml と

塩化メタンスルホニル 6.27 ml とを加え、同温で 30 分間攪拌する。次いで、トリエチルアミン 5.13 ml とメタノール 30 ml とを加えて 30 分間攪拌する。反応液に 1 N 塩酸 37 ml を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、トルエン-石油エーテルで結晶化することにより、(2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 9.16 g を得る。無色結晶。収率：77%。mp. 86~87℃。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0119】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.42, 1.47, 1.50(3×s, 9H), 2.19~2.35(m, 1H), 2.48~2.75(m, 1H), 3.06, 3.07, 3.26(3×s, 3H), 3.59~4.12(m, 5H), 4.35~4.60(m, 1H), 5.18~5.32(m, 1H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1748, 1698.

【0120】

(工程3) メチロール化

(2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 8.11 g をテトラヒドロフラン 49 ml にとかし、氷冷攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム 2.36 g とメタノール 20 ml を加え、室温で 25 分間と 60℃で 25 分間攪拌する。氷冷後、生成した不溶物を濾過により除去し、反応液を濃縮した後、酢酸エチルで希釈する。これを、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣を石油エーテル-エーテルで結晶化することにより、(2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メシルオキシピロリジン-2-メタノール 5.96 g を得る。無色結晶。収率：80%。mp. 95~96℃。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0121】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.48(s, 9H), 1.78~2.02(m, 1H), 2.3~2.48(m, 1H), 3.05(s, 3H), 3.5~3.65(m, 2H), 3.65~4.0(m, 2H), 4.03~4.25(m, 1H), 5.2(s, 1H)

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 3460, 1680.

【0122】

(工程4) トシル化

(2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メシロキシピロリジン-2-メタノール 12.0 g をジクロルメタン 180 ml にとかし、氷冷攪拌下、トリエチルアミン 6.23 ml、塩化 p-トルエンスルホン 8.52 g および N,N-ジメチルアミノピリジン 993 mg を順次加え、3 時間加熱還流する。更にトリエチルアミン 0.57 ml と塩化 p-トルエンスルホン 775 mg とを追加し、1 時間加熱還流する。反応液に希塩酸を加え、有機層を分取し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサンで結晶化することにより、(2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メシロキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル 16.8 g を得る。収率：92%。mp. 65~66℃。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0123】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 1.42(s, 9H), 2.15~2.55(m, 2H), 2.45(s, 3H), 3.03(s, 3H), 3.3~4.5(m, 5H), 5.1~5.25(m, 1H), 7.35(d, J=8.0Hz, 2H), 7.76(d, J=8.0Hz, 2H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 1693.

【0124】

(工程5) フタルイミド化

(2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メシロキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル 20.78 g をジメチルホルムアミド 200 ml にとかし、フタルイミドカリウム 9.61 g を加え、70℃で3 時間攪拌する。反応液を水-酢酸エチル混液に注ぐ。有機層を分取し、希水酸化ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣を5%含水シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-メシロキシピロリジン 11.17 g を得る。収率：60%。無色泡状物。得られた化合物の

スペクトルデータを次に示す。

【0125】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 1.33, 1.42(2×s, 9H), 2.0~2.55(m, 2H), 3.02(s, 3H), 3.4~4.6(m, 5H), 5.15~5.3(m, 1H), 7.6~7.95(m, 4H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 1775, 1716, 1693.

【0126】

(工程6) アセチルチオ化

(2S, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-メシロキシピロリジン 3 g をジメチルホルムアミド 30 ml にとかし、チオ酢酸カリウム 1.65 g を加え、60℃で3.5時間攪拌する。反応液を酢酸エチルと希塩酸の混液に注ぐ。有機層を分取し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(2S, 4S)-1-t-ブトキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-アセチルチオピロリジン 2.12 g を得る。収率: 74%。橙色シロップ。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0127】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 1.30, 1.39(2×s, 9H), 1.6~2.0(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.4~2.67(m, 1H), 3.15~3.3(m, 1H), 3.65~4.55(m, 5H), 7.6~8.0(m, 4H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 1774, 1715, 1688.

【0128】

(工程7) 脱フタルル・脱アセチル化

(2S, 4S)-1-t-ブトキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-アセチルチオピロリジン 8.58 g を、ジクロルメタン 26 ml とメタノール 129 ml との混液にとかし、ヒドラジン-水和物 4.11 ml を加え、2時間45分加熱還流する。生成した不溶物を濾過して除去し、反応液を減圧濃縮する。残渣をジクロルメタンにとかし、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、粗(2S, 4S)-1-t-ブトキシカルボニル-2-アミノメチル-4-メルカプトピロリジン 4.1 g を得る。黄色シロップ。

【0129】

(工程8) スルファモイル化

粗製の(2S,4S)-1-t-ブトキシカルボニル-2-アミノメチル-4-メルカプトピロリジン4.1gをジクロロメタン250mlにとかし、窒素気流中-70℃でトリエチルアミン8.87mlとトリメチルクロロシラン6.73mlとを加え、1時間40分間攪拌後、トリエチルアミン8.87mlと、1M塩化スルファモイルを含むジクロロメタン溶液64mlとを加え、1時間攪拌する。反応液に希塩酸を加え、有機層を分取し、1N塩酸21mlとメタノール50mlを加え、室温で35分攪拌後、水に注ぐ。有機層を分取し、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(2S,4S)-1-t-ブトキシカルボニル-2-スルファモイルアミノメチル-4-メルカプトピロリジン4.57gを得る。収率：69%。無色シロップ。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0130】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.46(s, 9H), 1.5~1.8(m, 1H), 1.71(d, J=6.6Hz, 1H), 2.5~2.67(m, 1H), 3.0~3.46(m, 4H), 3.85~4.2(m, 2H), 4.6(brs, 2H).

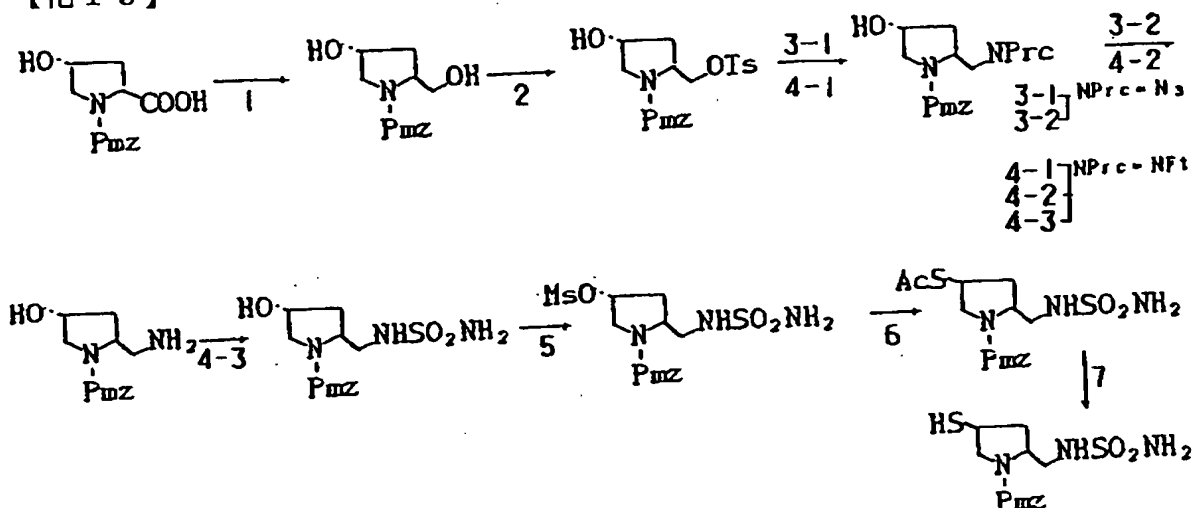
IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3420, 3340, 3270, 1679.

【0131】

[ピロリジン誘導体の製造例5]

【0132】

【化19】



【0133】

(工程1) メチロール化

トランス-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリン
 105.5 g (357.5ミリモル) をテトラヒドロフラン1リットルにとかし、
 -30℃でトリエチルアミン54.8mlを加え、クロロギ酸エチル35.9mlを滴
 下後、20分間攪拌する。反応液に水素化ホウ素ナトリウム33.25 gの水 (
 120ml) 溶液を-15~-5℃の間で滴下した後、濃塩酸で中和後、減圧濃縮
 する。残渣に酢酸エチルを加え、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、
 減圧濃縮することにより、(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボ
 ニル-4-ヒドロキシピロリン-2-メタノールを得る。得られた化合物のスペク
 トルデータを次に示す。

【0134】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 1.6~1.8(m, 1H), 1.95~2.2(m, 1H), 3.4~3.8(m, 4H),
 3.8(s, 3H), 4.0~4.3(m, 1H), 4.37(br s, 1H), 5.07(s, 2H), 6.88(d, J=8.8
 Hz, 2H), 7.30(d, J=8.8Hz, 2H)。

【0135】

(工程2) トシル化

(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシピロ

リジン-2-メタノール 64 g (227.6ミリモル) をピリジン 350 ml にとかし、塩化トシル 48 g を加え、4 時間室温で攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、希塩酸および炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル 60 g を得る。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0136】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 2.0~2.4(m, 2H), 2.44(s, 3H), 3.3~3.7(m, 2H), 3.82(s, 3H), 3.9~4.6(m, 4H), 4.8~5.1(m, 2H), 6.88(d, J=8.6Hz, 2H), 7.2~7.4(m, 4H), 7.6~7.8(m, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3446, 1693.

【0137】

(工程3) アミノ前駆体の調製 (-NProc=アジド)

1. (2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル 8.7 g (20ミリモル) をジメチルホルムアミド 60 ml にとかし、ナトリウムアジド 1.56 g の水 (6 ml) 溶液を加え、80℃で一夜攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、粗製の (2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-アジドメチルピロリジン 5.6 g を得る。
収率: 92%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0138】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.95~2.1(m, 2H), 3.2~3.8(m, 3H), 3.81(s, 3H), 3.83~4.6(m, 3H), 5.07(s, 2H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.31(d, J=8.8Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3420, 2100, 1689.

【0139】

2. 得られた (2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-

ヒドロキシ-2-アジドメチルピロリジン 5.57 g (18.18ミリモル) をメタノール 30 ml にとかし、5%パラジウム炭素 560 mg とギ酸アンモニウム 2.3 g を加え、45℃で2時間攪拌する。反応液にジクロルメタン 50 ml を加え、触媒を濾去後、減圧濃縮する。残渣をジクロルメタン-エーテル混液から結晶化させ、エーテルで洗浄することにより、(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-アミノメチルピロリジン・ギ酸塩 4.28 g を得る。収率：72%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0140】

NMR δ (CDCl₃-CD₃OD) ppm: 1.6~1.82(m, 1H), 2.1~2.3(m, 1H), 2.7~3.7(m, 4H), 3.81(s, 3H), 4.1~4.4(m, 2H), 5.04(s, 2H), 6.88(d, J=8.8Hz, 2H), 7.28(d, J=8.8Hz, 2H), 8.47(s, 1H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3678, 3412, 1678, 1602.

【0141】

(工程4) アミノ前駆体の調製および脱フタリル・スルファモイル化 (-NProc=フタルイミド)

1. (2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル 24 g (55.1ミリモル) をジメチルホルムアミド 200 ml にとかし、フタルイミドカリウム 15.3 g を加え、80℃で4時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン：酢酸エチル=1：2) で精製することにより、(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-フタルイミドメチルピロリジン 18.1 g を得る。収率：80%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0142】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.9~2.2(m, 2H), 3.4~4.05(m, 5H), 3.80(s, 3H), 4.3~4.6(m, 2H), 4.8~5.1(m, 2H), 6.83(d, J=8.2Hz, 2H), 7.25(d, J=8.2Hz, 2H), 7.6~7.9(m, 4H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3458, 1773, 1712.

【0143】

2. (2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-フタルイミドメチルピロリジン5.13g (12.5ミリモル)をジクロルメタン15mlとメタノール50mlとの混液にとかし、ヒドラジン-水和物1.0mlを加え、2時間加熱還流した後、減圧濃縮する。残渣をジクロルメタンでうすめ、不溶物を濾去後、食塩水で洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-アミノメチルピロリジンを主成分とする残渣を得る。

【0144】

3. 上記残渣をジクロルメタン70mlにとかし、-70℃でトリエチルアミン4.6mlと塩化トリメチルシリル3.7mlとを加え、20分間攪拌後、トリエチルアミン5.5mlと1M塩化スルファモイルのジクロルメタン溶液34mlとを加え、15分間攪拌する。反応液を希塩酸で洗浄し、メタノール50mlを加え、氷冷下に4N塩酸3.3mlを加え、攪拌後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。有機層を分取し、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、粗製の(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-スルファモイルアミノメチルピロリジン3.96gを得る。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0145】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.8~2.25(m, 2H), 3~4.5(m, 7H), 3.79(s, 3H), 5.03(s, 2H), 5.2~5.8(m, 2H), 6.08(br s, 1H), 6.87(d, J=8.8Hz, 2H), 7.29(d, J=8.8Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3456, 1689.

【0146】

(工程5) メシル化

工程4で得られた粗製の(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-スルファモイルアミノメチルピロリジン1.8g (5ミリモル)をジクロルメタン20mlにとかし、-70℃でトリエチルアミン0.77mlと塩化メタンスルホニル0.39mlとを加え、45分間攪拌する。反応液を

希塩酸、水および食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮することにより、粗製の(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メシルオキシ-2-スルファモイルアミノメチルピロリジン2.26gを得る。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0147】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 2~2.5(m, 2H), 2.99(s, 3H), 3.0~4.3(m, 5H), 3.79(s, 3H), 4.8~5.3(m, 3H), 5.05(s, 2H), 5.7~5.85(m, 1H), 6.88(d, J=8.8Hz, 2H), 7.29(d, J=8.8Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3606, 3416, 1690.

【0148】

(工程6) アセチルチオ化

工程5で得られた粗製の(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メシルオキシ-2-スルファモイルアミノメチルピロリジン2.26gをジメチルホルムアミド12mlにとかし、チオ酢酸カリウム1.7gを加え、60℃で5時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより、(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-アセチルチオ-2-スルファモイルアミノメチルピロリジン971mgを得る。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0149】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.8(br s, 1H), 2.33(s, 3H), 2.4~2.7(m, 1H), 3.1~3.5(m), 3.81(s, 3H), 3.9~4.2(m, 2H), 5.05(s, 2H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.30(d, J=8.8Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3414, 3276, 1688.

【0150】

(工程7) 脱アセチル化

(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-アセチルチオ-2-スルファモイルアミノメチルピロリジン982mg(2.35ミリモル)を、ジ

クロルメタン 2 ml とメタノール 10 ml との混液にとかし、氷冷下で、1 N 水酸化ナトリウム 2.8 ml を加え、15 分間攪拌する。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル = 1 : 2）で精製することにより、(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メルカプト-2-スルファモイルアミノメチルピロリジン 783 mg を得る。収率：89%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0151】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 1.6~2.0(m, 2H), 2.4~2.7(m, 1H), 3.1~3.8(m, 4H), 3.81(s, 3H), 3.9~4.2(m, 2H), 4.6~5.0(m, 2H), 5.04(s, 2H), 5.97(br s, 1H), 6.89(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.30(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H).

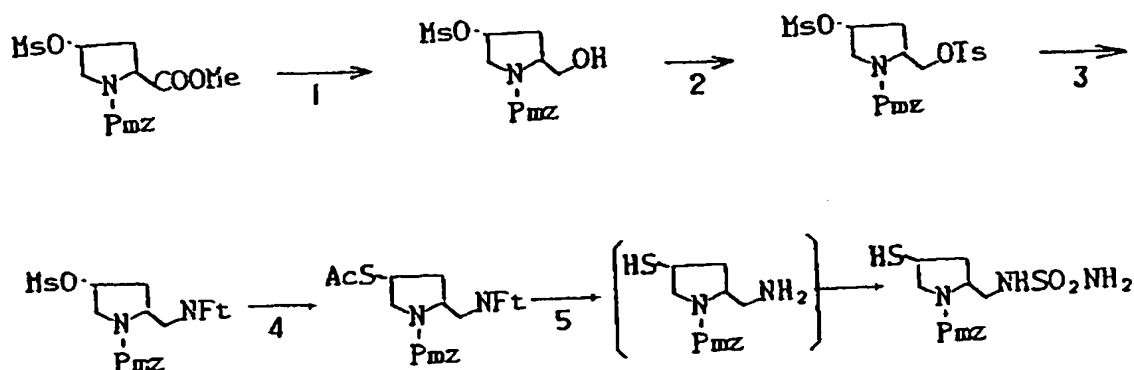
IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 3668, 3424, 1683.

【0152】

[ピロリジン誘導体の製造例 6]

【0153】

【化 20】



【0154】

(工程 1) メチロール化

(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メシロキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 79.4 g (205 ミリモル) をテトラ

ヒドロフラン200mlとエタノール300mlとの混液にとかし、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム14gを数回に分けて加え、室温で4時間攪拌する。反応液に濃硫酸を加えて中和した後、約半量となるまで減圧濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル＝1：2）で精製することにより、(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メシルオキシピロリジン-2-メタノール58.7gを得る。収率：81.7%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0155】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.8~2.2(m, 1H), 2.3~2.5(m, 1H), 3.01(s, 3H), 3.57(d, J=4.4Hz, 1H), 3.64(d, J=4.4Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.82~4.3(m, 3H), 5.09(s, 2H), 5.21(br s, 1H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.31(d, J=8.8Hz, 2H)。

【0156】

(工程2) トシル化

(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メシルオキシピロリジン-2-イルメタノール8.7g (24.2ミリモル) をジクロルメタン80mlにとかし、トリエチルアミン4.05ml、p-トルエンスルホン5.08gおよび4-ジメチルアミノピリジン148mgを加え、室温で一夜攪拌する。反応液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル＝1：1）で精製することにより、(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メシルオキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル11.75gを得る。収率：95%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0157】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 2.2~2.5(m), 2.44(s, 3H), 2.98(s, 3H), 3.4~3.6(m, 2H), 3.82(s, 3H), 3.8~4.6(m), 5.03, 4.95(ABq, J=12Hz, 2H), 5.2(br s, 1H), 6.89(d, J=8.6Hz, 2H), 7.18~7.4(m, 4H), 7.6~7.8(m, 2H)。

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 1698, 1612.

【0158】

(工程3) フタルイミド化

(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メシロキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル6.35g (12.27ミリモル) をジメチルホルムアミド60mlにとかし、フタルイミドカリウム2.7gを加え、70℃で4時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル=2:1) で精製することにより、(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メシロキシ-2-フタルイミドメチルピロリジン4.65gを得る。収率: 77.5%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0159】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 2~2.3(m, 1H), 2.4~2.6(m, 1H), 2.95, 2.97(2×s, 3H), 3.43~4.2(m, 5H), 3.80(s, 3H), [5.01(s)+5.07, 4.96(ABq, 12.2Hz), 2H], 5.13~5.3(m, 1H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 1774, 1716, 1613.

【0160】

(工程4) アセチルチオ化

(2S,4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メシロキシ-2-フタルイミドピロリジン4.0g (8.19ミリモル) をジメチルホルムアミド40mlにとかし、チオ酢酸カリウム2.1gを加え、60℃で3時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル=2:1) で精製することにより、(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-アセチルチオ-2-フタルイミドメチルピロリジン3.2gを得る。収率: 78%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0161】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 1.7~1.9(m, 1H), 2.4~2.7(m, 1H), 3.21, 3.26(2×d, J=7Hz, 2H), 3.8(s, 3H), 3.7~4.2(m), 4.2~4.5(m, 1H), [4.95(s)+5.04, 4.83(ABq, J=12Hz), 2H], 6.83(d, J=7.6Hz, 2H), 7.18~7.3(m, 2H), 7.6~7.9(m, 4H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 1773, 1714.

【0162】

(工程5) 脱アセチル化・脱フタリル化・スルファモイル化

(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-アセチルチオ-2-フタルイミドメチルピロリジン 4.3 g (9.18ミリモル) をジクロルメタン 13 ml およびメタノール 65 ml の混液にとかし、ヒドラジーン水和物 1.78 ml を加え、4時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、残留物にジクロルメタンを加え、窒素気流中で濾過して不溶物を除く。濾液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成した(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メルカプト-2-アミノメチルピロリジンを含む残渣にジクロルメタン 100 ml を加え、-78℃でトリエチルアミン 2.63 g と塩化トリメチルシリル 2.4 ml とを加え、20分間攪拌する。反応液にトリエチルアミン 2.63 ml と、1M塩化スルファモイルを含むジクロルメタン溶液 16.5 ml とを加え、20分間攪拌する。反応液を希塩酸で洗浄し、1N塩酸 9 ml とメタノール 20 ml とを加え、室温で30分間攪拌する。反応液を水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより、(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メルカプト-2-スルファモイルアミノメチルピロリジン 2.71 g を得る。収率:78.6%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0163】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 1.6~2.0(m, 2H), 2.4~2.7(m, 1H), 3.1~3.8(m, 4H), 3.81(s, 3H), 3.9~4.2(m, 2H), 4.6~5.0(m, 2H), 5.04(s, 2H), 5.97(bs, 1H), 6.89(d, J=8.6Hz, 2H), 7.30(d, J=8.6Hz, 2H).

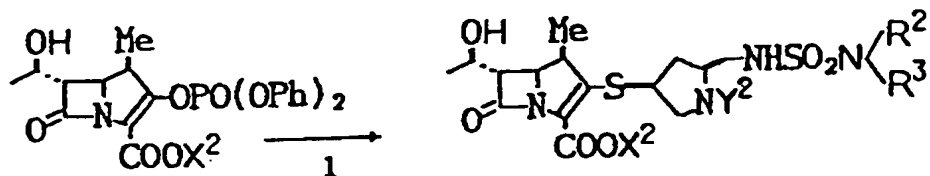
IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 3668, 3424, 1683.

【0164】

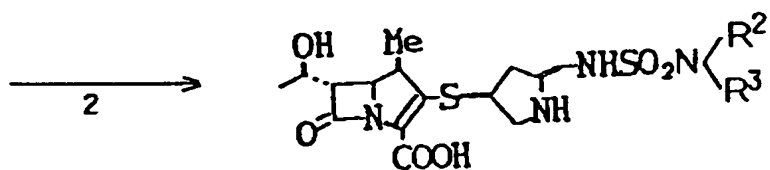
〔実施例〕

【0165】

【化21】



	X^2	Y^2	R^2	R^3
実施例 1	PMB	Boc	H	H
実施例 2	PNB	Pnz	H	H
実施例 3	PMB	Pmz	H	Pmz
実施例 4	PMB	Pmz	Me	Pmz
実施例 5	PMB	Pmz	Me	Me



	R^2	R^3
実施例 1	H	H
実施例 2	H	H
実施例 3	H	H
実施例 4	Me	H
実施例 5	Me	Me

【0166】

〔実施例 1〕

ピロリジルチオカルバペネム誘導体の合成 1

(工程 1) ピロリジルチオ化

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 1.45 g をアセトニトリル 15 ml にとかし、-25℃でジフェニル磷酸塩化物 0.953 ml とジイソプロピルエチルアミン 0.872 ml とを順次加え、室温で 1 時間攪拌する。次いで、氷冷下で、2-スルファモイルアミノメチル-1-t-ブトキシカルボニル-4-メルカプトピロリジン 1.69 g をとジイソプロピルエチルアミン 0.945 ml とを加え、22 時間攪拌する。反応液に 1 N 塩酸 15 ml を加え、酢酸エチルで希釈する。有機層を分取し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮する。残渣を 10% 含水シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-((3S,5S)-5-スルファモイルアミノメチル-1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イルチオ)-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 1.61 g を得る。収率：60%。淡黄色泡状物。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0167】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.25(d, J=7.2Hz, 3H), 1.32(d, J=6.4Hz, 3H), 1.47(s, 9H), 1.75~2.0(m, 1H), 2.4~2.65(m, 1H), 2.61(brs, 4H), 3.1~3.7(m, 6H), 3.81(s, 3H), 3.75~4.25(m, 4H), 5.19, 5.25(ABq, J=12.1Hz, 2H), 6.89(d, J=8.6Hz, 2H), 7.39(d, J=8.6Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3400, 3290, 1770, 1682.

【0168】

(工程2) 脱保護

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-((3S,5S)-5-スルファモイルアミノメチル-1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イルチオ)-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 1.083 g をジクロルメタン 16.5 ml、アニソール 1.52 ml およびニトロメタン 3.1 ml の混液にとかし、窒素気流中、-60℃で 1.0 M 塩化アルミニウムのニトロメタン溶液 12.93 ml を滴加する。徐々に -40℃まで昇温しながら 2 時間攪拌する。反応液を酢酸ナトリウム 3.18 g の水 24 ml 溶液

中に注ぎ、エーテルおよびエーテル-石油エーテル混液で順次洗浄した後、スチレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂カラムクロマトグラフィーで脱塩・精製し、目的画分を凍結乾燥することにより、(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-((3S,5S)-5-スルファモイルアミノメチル-1-ピロリジン-3-イルチオ)-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 0.429 g を得る。収率：67%。淡黄色泡状物。得られた化合物のスペクトルデータ、および各種の細菌に対する最小阻止濃度(MIC)を次に示す。

【0169】

NMR δ (D_2O) ppm: 1.22(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.27(d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 1.64~1.82(m, 1H), 2.62~2.80(m, 1H), 3.26~3.59(m, 5H), 3.63~3.76(m, 1H), 3.84~4.10(m, 2H), 4.16~4.29(m, 2H).

IR ν (KBr) cm^{-1} : 3400, 1750.

MIC(γ /ml): 黄色ブドウ球菌3626株: 25、溶血性連鎖球菌C203株: <0.003.

【0170】

〔実施例2〕

ピロリジルチオカルバペネム誘導体の合成2

(工程1) ピロリジルチオ化

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-ジフェノキシホスホニルオキシ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル 3.04 g (5.12ミリモル) をアセトニトリル 30 ml にとかし、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン 1.16 ml (1.3当量) と 2-スルファモイルアミノメチル-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メルカプトピロリジン 2.4 g (1.2当量) のアセトニトリル 20 ml 溶液を加え、氷冷下で140分間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル)で精製することにより、(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-((3S,5S)-5-スルファモイルアミノメチル-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イルチオ)-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステ

ル3.35 gを得る。収率：89%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0171】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 1.28(d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.37(d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 4.68(s, 2H), 5.22, 5.50(ABq, $J=14\text{Hz}$, 2H), 5.23(s, 2H), 7.52(d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.65(d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 8.21(d, $J=2.5\text{Hz}$, 2H), 8.26(d, $J=2.5\text{Hz}$, 2H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 1773, 1720, 1704.

【0172】

(工程2) 脱保護

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-((3S, 5S)-5-スルファモイルアミノメチル-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イルチオ)-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル 3 gを、テトラヒドロフラン 60 mlと 0.1 M-MES 緩衝液 (pH 7.0) との混液にとかし、10%パラジウム炭 2 gを加え、常圧で水素気流中、4時間ふりまぜる。反応液を濾過して触媒を除き、酢酸エチルで洗って中性物質を除いたのち、濃縮する。残留した水溶液をスチレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂カラムクロマトグラフィーで精製し、5~10%エタノール水溶出部を凍結乾燥することにより、実施例1の生成物と同じ (1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-((3S, 5S)-5-スルファモイルアミノメチル-1-ピロリジン-3-イルチオ)-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 1.42 gを得る。収率：84.8%。

【0173】

〔実施例3〕

ピロリジルチオカルバペネム誘導体の合成3

(工程1) ピロリジルチオ化

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-ジフェノキシホスホニルオキシ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 1ミリモルをアセトニトリル 10 mlに溶解させ、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン 1.2ミリモルと、2-p-メトキシベンジルオキシカル

ボニルスルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メルカプトピロリジン1ミリモルとを加え、一夜放置する。反応液をジクロロメタンで希釈し、希塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で順次洗浄し、乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-((3S,5S)-5-p-メトキシベンジルオキシカルボニルスルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジル-3-イルチオ)-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-メトキシベンジルエステルを得る。収率：50～80%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0174】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 1.20(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.34(d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 3.79(s, 9H), 5.00～5.12(m, 4H), 5.23, 5.15(ABq, $J=14.0\text{Hz}$, 2H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 3390, 1770, 1740, 1693, 1610.

【0175】

(工程2) 脱保護

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-((3S,5S)-5-p-メトキシベンジルオキシカルボニルスルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジル-3-イルチオ)-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル1ミリモルをジクロロメタン20mlにとかし、 -40°C でアニソール10ミリモルと2M塩化アルミニウムのニトロメタン溶液3～4mlを加え、同温度で1～1.5時間攪拌する。反応液を酢酸ナトリウム19～25ミリモルの水(100ml)溶液中に注ぎ、ジクロロメタンで洗浄し、中性物質を除去する。水層をスチレンージビニルベンゼン共重合体樹脂カラムクロマトグラフィーで精製し、溶出部を凍結乾燥することにより、実施例1の生成物と同じ(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-((3S,5S)-5-スルファモイルアミノメチル-1-ピロリジル-3-イルチオ)-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸を得る。収率：60～70%。

【0176】

〔実施例4〕

ピロリジルチオカルバペネム誘導体の合成4

(工程1) ピロリジルチオ化

(1R, 5S, 6S) -6- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -2-ジフェノキシ
 ホスホニルオキシ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシ
 ベンジルエステル 700 mg をアセトニトリル 4 ml にとかし、-30℃でジイソ
 プロピルエチルアミン 182 μ l と、1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル
 -4-メルカプト-2-(N-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミ
 ノスルホニルアミノメチル) ピロリジン 401 mg とを含むアセトニトリル 3 ml を
 加え、氷冷下、90分間攪拌する。反応液を酢酸エチル-希塩酸混液に注ぎ、酢
 酸エチル層を分取する。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で
 順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラ
 ムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル = 1 : 2) で精製することにより
 、(1R, 5S, 6S) -6- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -2- [(3S, 5
 S) -1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-5-(N-p-メトキシベンジル
 オキシカルボニル-N-メチルアミノスルホニルアミノメチル) ピロリジン-3-イ
 ルチオ] -1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジル
 エステル 512 mg を得る。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0177】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.22(d, J=7.0Hz, 3H), 1.34(d, 6.4Hz, 3H), 1.6~1.9(
 m, 1H), 2.25~2.5(m, 1H), 3~3.6(m, 7H), 3.778(s, 3H), 3.783(s, 3H), 3.7
 88(s, 3H), 5.05(s, 2H), 5.13(s, 2H), 5.2(ABq, J=12Hz, 2H), 6.3~6.5(m, 1
 H), 6.8~7.0(m, 6H), 7.2~7.4(m, 6H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1767, 1697.

【0178】

(工程2) 脱保護

(1R, 5S, 6S) -6- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -2- [(3S, 5
 S) -1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-5-(N-p-メトキシベンジル

オキシカルボニル-N-メチルアミノスルホニルアミノメチル) ピロリジン-3-イルチオ)-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 610 mg をジクロルメタン 6 ml とニトロメタン 2 ml とアニソール 4 ml との混液にとかし、 -40°C で攪拌下、2 M 塩化アルミニウムのニトロメタン溶液 2.6 ml (7.5 当量) を加え、 $-35 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で1時間30分攪拌する。反応液を酢酸ナトリウム 1.34 g を含む水 20 ml とジクロルメタン 20 ml の混合物中に注ぎ、水層を分取する。水層をスチレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂を用いたカラムクロマトグラフィーにかける。8%エタノールで流出する部分を凍結乾燥することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-((3S, 5S)-5-N-メチルアミノスルホニルアミノメチルピロリジン-3-イルチオ)-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 206 mg を得る。収率 68.6%。得られた化合物のスペクトルデータ、および各種の細菌に対する最小阻止濃度 (MIC) を次に示す。

【0179】

NMR δ (CDCl_3) ppm: 1.22(d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.27(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.5~1.8(m, 1H), 2.63(s, 3H), 2.6~2.8(m, 1H), 3.1~3.6(m, 5H), 3.65, 3.72(dd, $J=6.6\text{Hz}$, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.8~4.4(m, 4H).

IR ν (CHCl_3) cm^{-1} : 1750, 1585.

MIC γ /ml : 黄色ブドウ球菌 3626 株: 25、溶血性連鎖球菌 C203 株: <0.003 .

【0180】

〔実施例 5〕

ピロリジチオカルバペネム誘導体の合成 5

(工程 1) ピロリジチオ化

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-ジフェノキシホスホニルオキシ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 1 ミリモルをアセトニトリル 10 ml に溶解させ、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン 1.2 ミリモルと 2-N,N-ジメチルスルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メルカプトピロリジン 1 ミリモルを加え、一夜放置する。反応液をジクロルメタンで希釈し、希塩酸お

よび水で順次洗浄し、乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-((3S, 5S)-5-N,N-ジメチルスルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イルチオ)-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステルを得る。収率：50～80%。得られた化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0181】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.22(d, J=7.2Hz, 3H), 1.34(d, J=6.2Hz, 3H), 2.76(s, 6H), 3.79(s, 3H), 3.81(s, 3H), 5.06(s, 2H), 5.24, 5.18(ABq, J=12Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3390, 1770, 1725, 1690, 1610.

【0182】

(工程2) 脱保護

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-((3S, 5S)-5-N,N-ジメチルスルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イルチオ)-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 1 ミリモルをジクロルメタン 20 ml にとかし、-40℃に冷却する。これにアニソール 10 ミリモルおよび 2 M 塩化アルミニウムを含むニトロメタン溶液 3～4 ml を加え、同温で 1～1.5 時間攪拌する。反応液を酢酸ナトリウム 19～25 ミリモルの水 100 ml 溶液に注ぎ、ジクロルメタンで洗浄し、中性物質を除去する。水層をスチレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂カラムクロマトグラフィーで精製し、溶出部を凍結乾燥することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-((3S, 5S)-5-N,N-ジメチルスルファモイルアミノメチルピロリジン-3-イルチオ)-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸を得る。収率：60～70%。得られた化合物のスペクトルデータ、および各種の細菌に対する最小阻止濃度 (MIC) を次に示す。

【0183】

NMR δ (D₂O) ppm: 1.2(d, J=7.4Hz, 3H), 1.28(d, J=6.4Hz, 3H), 1.65～1.80(m, 1H), 2.65～2.80(m, 1H), 2.81(s, 6H), 3.29～3.55(m, 5H), 3.65～3.75(m

, 1H), 3.80~4.10(m, 2H), 4.16~4.30(m, 2H).

IR ν (KBr) cm^{-1} : 3400, 1750.

MIC (γ /ml): 黄色ブドウ球菌3626株: 25、溶血性連鎖球菌C203株: <0.003.

【0184】

【発明の効果】

本発明によれば、このように、広範囲の抗菌スペクトルを有し、グラム陽性菌、およびグラム陰性菌の両者に強い抗菌性を示す新規ピロリジニルチオカルバペネム誘導体および該カルバペネム誘導体を含有する抗菌剤さらに該カルバペネム誘導体を調製する方法が提供される。さらに、このカルバペネム誘導体を調製する中間体である新規ピロリジン誘導体およびその調製方法が提供される。

【0185】

本発明のピロリジニルチオカルバペネム誘導体の細菌発育阻止濃度および細菌感染症発症予防効果を、メロペネム（特開昭60-233076）およびイミペネム（特開昭55-9090）とそれぞれ比較すると、一般にグラム陽性菌にはメロペネムより強く、グラム陰性菌にはイミペネムより強い。グラム陰性菌の1種である緑膿菌に対してはイミペネム、メロペネムおよび対応するメシレート（特開昭63-179876）に比べてそれぞれ同等または2倍の抗菌力を示す。メロペネムに対応するウレア（特開昭62-155279）に比較すると、グラム陽性菌には同等または2倍、グラム陰性菌には2倍、緑膿菌には2倍から8倍強い抗菌力を示す。このピロリジニルチオカルバペネム誘導体は生体に対する毒性が従来のカルバペネム誘導体に比べて低い。体内における分解速度が遅いため、長時間にわたり抗菌効果が持続する。さらに従来のカルバペネム誘導体に比べて水溶性の度合いが高いためこのカルバペネム誘導体を含有する注射剤として容易に利用され得る。